

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

281

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain RICHARD

Né le 2 novembre 1934, à Saint-Jean-de-Luz (Basses-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Action clinique et biologique de l'héparine
et d'un dérivé héparinique :**

**L'HÉPARINATE DE DIETHYL-AMINO-ETHYL-THEOPHYLLINE
dans l'athérosclérose et ses complications**

Président : M. J.-L. PARROT, Professeur

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : RICHARD

Prénom : ALAIN

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque,

RICHARD (ALAIN) —
Action clinique et biologique
de l'héparine et d'un dérivé
héparinique : l'héparinate de
diéthyl - amino - éthyl - théo-
phylline, dans l'athérosclérose
et ses complications. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1962,
in-8°, xii-67 p., 21 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1962, N°).

RICHARD (ALAIN) —
Action clinique et biologique
de l'héparine et d'un dérivé
héparinique : l'héparinate de
diéthyl - amino - éthyl - théo-
phylline, dans l'athérosclérose
et ses complications. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1962,
in-8°, xii-67 p., 21 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1962, N°).

RICHARD (ALAIN) —
Action clinique et biologique
de l'héparine et d'un dérivé
héparinique : l'héparinate de
diéthyl - amino - éthyl - théo-
phylline, dans l'athérosclérose
et ses complications. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1962,
in-8°, xii-67 p., 21 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1962, N°).

RICHARD (ALAIN) —
Action clinique et biologique
de l'héparine et d'un dérivé
héparinique : l'héparinate de
diéthyl - amino - éthyl - théo-
phylline, dans l'athérosclérose
et ses complications. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1962,
in-8°, xii-67 p., 21 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1962, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548802_0080

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain RICHARD

Né le 2 novembre 1934, à Saint-Jean-de-Luz (Basses-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**Action clinique et biologique de l'héparine
et d'un dérivé héparinique :**

**L'HÉPARINATE DE DIETHYL-AMINO-ETHYL-THEOPHYLLINE
dans l'athérosclérose et ses complications**

Président : M. J.-L. PARROT, Professeur

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)



b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLMIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . .	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) . .	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) . .	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) :	
BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . .	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . . .	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . .	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*;
MM. ABELANET (R.); BUSSET (F.);
CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.),
m. conf.; NEZELOFF (Ch.); ORCEL
(L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURCH (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOU-
RILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS
(J.-Cl.); GONNARD (P.); KRIH (J.);
JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Phy- sique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER
(G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.*;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLAN-
CHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);
M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.*;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HA-
DENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN
(P.); MUSSET (R.); ROBÉY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-
ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL
(M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU
(F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.);
GAUDART D'ALLAINES (Cl. de); GER-
MAIN (A.); LATASTÉ (J.); LÉVÊQUE (B.);
LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI
(J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX
(P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉGER (J.); MAU-
RICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER
(J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGÉ
(A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COU-
RY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIM-
BERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE
(Cl.); LESOBRE (R.); MACREZ (C.);
MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZI-
CONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROS-
SIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.*;
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m.*
conf.; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAÏROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phthisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).
 Psychiatrie : M. PICHOT (P.).
 Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
 FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).
 Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
 M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).
 Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
 MARCHE (J.).
 Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
 Clinique chirurgicale :
 MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).
 Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).
 Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).
 Clinique oto-rhino-laryngologique :
 M. MADURO (R.).
 Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).
 Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
 Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*
 Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Avec ma très profonde et affectueuse
gratitude.*

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MES CAMARADES DE SOUS-COLLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PARROT

Professeur de la Chaire de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris
(à titre personnel)

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR KAUFMANN

Qui nous a aidé de ses conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERGOGNE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GOULLET

ET A SES COLLABORATRICES

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES
DU CENTRE HOSPITALIER DE CHARTRES

INTRODUCTION

Il nous a semblé intéressant de reprendre l'étude biologique de l'héparine sur les protéines et les lipoprotéines du sérum sanguin ; en effet, la plupart des travaux récents insistent sur le rôle de l'héparine dans les phénomènes biologiques qui concernent l'athérosclérose et sur son effet thérapeutique au cours des complications de cette affection (angine de poitrine, infarctus du myocarde, artérite, hypertension artérielle).

Au cours de nos recherches, nous avons mis en évidence grâce à l'emploi d'une électrophorèse en tampon T.E.B., quelques propriétés nouvelles de l'héparine ; d'autre part, la possibilité d'étudier le facteur d'éclaircissement chez des sujets soumis depuis plusieurs années aux petites doses discontinues d'héparine nous a permis de mettre en évidence des modifications du sérum de ces sujets.

Nous donnons d'abord un aperçu historique de l'action biologique de l'héparine, nous rapportons ensuite nos recherches personnelles sur le facteur d'éclaircissement et l'électrophorèse. Dans une deuxième partie, nous rapportons les travaux consacrés à l'action thérapeutique de l'héparine dans l'athérosclérose compliquée et nous exposons les résultats qui ont été obtenus chez 56 malades.

Le sel d'héparine utilisé pour nos recherches personnelles a été, non pas l'héparinate de sodium, mais l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline.

Cette médication est une poudre blanche, amorphe, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool à 95°.

Sa composition est la suivante :

— acide héparinique	35,4 %
— diéthyl-amino-éthyl-thiophylline	64,6 %

La molécule est douée d'une stabilité particulièrement grande, tous les groupements acides étant salifiés.

ÉTUDE BIOLOGIQUE

Action de l'héparine
et de l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline
sur les protéines et les lipoprotéines du sérum sanguin
(Facteur d'éclaircissement - Electrophorèse)

HISTORIQUE

ACTION DE L'HÉPARINE SUR LES LIPOPROTÉINES

I. — LE FACTEUR D'ÉCLAIRCISSEMENT

Le facteur d'éclaircissement (*clearing factor*) est une substance qui apparaît dans le sang après une injection intra-veineuse d'héparine et qui a la propriété de clarifier le sérum lorsqu'il contient une émulsion de graisses.

C'est en 1943 que HAHN observa que l'héparine provoque un éclaircissement du plasma lipémique post-prandial *in vivo*. Il montra aussi que d'autres substances voisines de l'héparine produisent le même effet.

Puis ANDERSON constata que le phénomène d'éclaircissement peut être provoqué *in vitro* par le mélange du plasma lipémique et du plasma prélevé sur des animaux peu après l'injection intra-veineuse d'héparine ; il ne s'observe pas lorsqu'on met en présence le plasma lipémique et l'héparine telle quelle.

Ces résultats semblent indiquer que l'administration d'héparine active une substance plasmatique qui possède des propriétés anti-chylomicronémiques, ou stimule sa formation.

Il fallait déterminer les sources les plus actives de ce facteur d'éclaircissement. Des perfusions limitées chez le rat et le chien avec du plasma hépariné, faites par ANFENSEN, BOYLE et BROWN, indiquèrent que les régions abdominales et thoraciques sont capables de produire une activité d'éclaircissement à un taux élevé.

Il apparut que du matériel plasmatique était converti en facteur d'éclaircissement sous l'influence d'un catalyseur tissulaire, en présence d'héparine. Ce sont les tissus pulmonaires et cardiaques qui sont les plus actifs pour produire cette conversion.

ANFENSEN, BOYLE et BROWN, dans leurs expériences, ont incubé à 38°, ou à température ambiante, des coupes de tissus de rat avec du plasma humain auquel ils ajoutent de l'héparine. Après centrifugation, ils testent le surnageant au point de vue activité d'éclaircissement.

Ils montrent de cette façon que les homogénats salins, sans cellule, de tissu cardiaque et pulmonaire conservent la capacité de catalyser la production du facteur d'éclaircissement, à partir du plasma. Mais, pour que soit produit le matériel actif, doivent être présents :

- l'extrait tissulaire ;
- l'héparine ;
- le plasma.

Ces auteurs mettent en évidence, en outre, que le facteur tissulaire peut parfois exister dans le plasma à des faibles concentrations, car la formation du facteur d'éclaircissement fut observée dans des plasmas incubés sans facteur tissulaire.

Poursuivant leur étude, ils définissent la fraction plasmatique qui joue le rôle de précurseur du facteur d'éclaircissement et concluent que la majeure partie de cette substance est localisée dans la fraction IV₋₁ de COHN.

Le facteur d'éclaircissement présente quelques particularités bien étudiées. Il est détruit :

- par le chauffage à 60° pendant trois minutes ;
- par des concentrations salines élevées ;
- par la chymotrypsine.

Son activité est maxima à 40°.

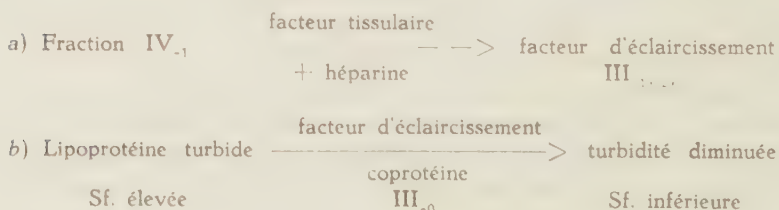
Le pH optimum est de 7,4.

Le facteur d'éclaircissement, le précurseur et le facteur tissulaire résistent à la dialyse et à la lyophilisation.

Le facteur d'éclaircissement purifié se trouve dans la fraction III_{-1, 2, 3} de COHN et peut agir directement sur les lipoprotéines du plasma obtenues par centrifugation. Mais cette action n'a lieu qu'en présence d'une *co-protéine* qui joue le rôle d'accepteur ou de stimulant du système d'éclaircissement.

Cette co-protéine a été trouvée dans la fraction III₋₀ de COHN et son activité réside dans la partie non lipoprotéique de cette fraction.

ANFENSEN propose le schéma suivant :



Une substance tissulaire soluble catalyse la conversion d'une substance plasmatique, précurseur, en facteur d'éclaircissement sous l'influence de l'héparine.

Ensuite, le facteur d'éclaircissement catalyse la répartition chimique ou physique des lipides plasmatiques, avec présence obligatoire de la co-protéine.

ANFENSEN, BOYLE et BROWN suggèrent en outre que le facteur d'éclaircissement peut exister normalement dans le plasma à des concentrations basses.

Ce facteur d'éclaircissement, de par ses propriétés physiques, semble être une enzyme. Les substrats de la réaction sont les triglycérides de chylomicrons et des lipoprotéines. L'enzyme est donc appelée « lipoprotéine-lipase ». Les produits qui en résultent sont le glycérol et des acides gras.

L'injection d'héparine produit une chute du taux plasmatique des acides gras perdant la lipémie post-prandiale. Il est donc possible que les lipides quittent la circulation à une vitesse accrue.

Toutes ces études qui portent sur le facteur d'éclaircissement présentent un intérêt pathologique certain. En effet, plusieurs faits sont à relever.

En 1953, OLIVIER et BOYD montrent qu'une injection d'héparine au maximum de la lipémie n'accélère pas autant la disparition des graisses du sang chez le sujet athéroscléreux que chez des témoins de même âge.

Puis SCANU et CAUSA observent que chez les individus normaux, on obtient un éclaircissement presque complet du sérum entre la sixième et la septième heure après un repas d'épreuve. Par contre, chez les sujets athéroscléreux, les valeurs furent trouvées déplacées vers la septième - huitième heure.

Ces auteurs pensent que l'augmentation de la lipémie post-prandiale est peut-être liée à une hypohéparinémie qui est mise en évidence chez les sujets athéroscléreux. Ils montrent que, après des doses de 5 mg d'héparine, l'éclaircissement des plasmas lipémiques, après repas standard, est plus petit chez le sujet athéroscléreux que chez le sujet normal. Une dose de 25 mg est nécessaire pour suppléer le déficit héparinique.

De même, BLOCK et coll. indiquent que la lipémie post-prandiale demande une dose d'héparine plus grande chez l'athéroscléreux que chez le sujet normal pour avoir une moindre turbidité.

Ces mêmes résultats ont été obtenus quelques années plus tard par POMERANZ et coll. ; BARRITT (1956); BRONTE, STEWART et BLACKBURN (1958); MITCHELL et BRONTE-STEWART (1959),

En 1955, H. KAUFMANN publie un travail qui porte sur 80 cas. Les sujets sont soumis à une injection intra-veineuse d'héparine ; on teste ensuite *in vitro* le pouvoir éclaircissant de leur plasma.

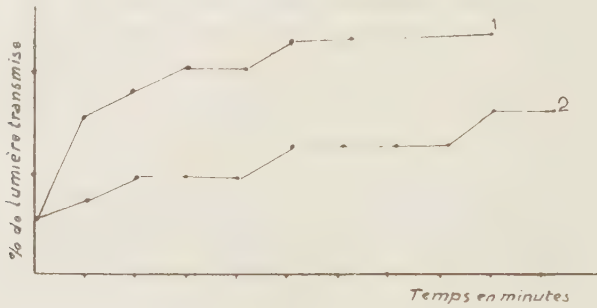


FIGURE 1

Il existe deux types de courbe. Habituellement, l'éclaircissement est maximum au bout de vingt minutes, puis la densité optique se stabilise. Parfois, l'éclaircissement est moins rapide mais se prolonge plus longtemps (fig. 1, courbe 2).

Le facteur d'éclaircissement est présent dans le sérum pendant trois à quatre heures après l'injection intra-veineuse d'héparine ; le sang retiré quinze minutes après l'injection, contient le taux maximum du facteur d'éclaircissement.



FIGURE 2

1: Pendant la phase digestive — 2: A jeun

Une dose de 25 mg d'héparine est suffisante pour entraîner le phénomène. Pour que le facteur d'éclaircissement apparaisse, il faut

que la médication soit administrée par voie intra-veineuse et il est généralement plus intense dans la phase digestive que chez le sujet à jeun.

KAUFMANN a également étudié les variations du facteur d'éclaircissement dans différents états pathologiques. Le facteur d'éclaircissement disparaît à la phase aiguë de la maladie de Bouillaud. Le retour à la normale s'effectue dès que l'évolution aiguë s'efface, rapidement lors d'un traitement par la médication cortisonique, plus lentement lors d'un traitement par le salicylate et l'aspirine.

L'intérêt de cette étude est qu'elle révèle que la disparition du facteur d'éclaircissement a lieu dès le premier jour d'une rechute, alors que la vitesse de sédimentation ne s'accélère que plus tardivement. Sa réapparition permet de prévoir la régression de la poussée évolutive.

L'auteur observe d'autre part un taux élevé de facteur d'éclaircissement dans la cirrhose éthylique. Par contre, il note l'absence de ce facteur chez les sujets âgés et chez ceux qui présentent une sénilité précoce.

Enfin, il trouve des taux très variables chez les sujets athéroscléreux.

EIBER, DANISHEFSKY et CARR ont utilisé des doses de 25 et 50 mg par la voie intra-veineuse, de 50 et 200 mg par la voie sous-cutanée. Ils mesurent, parallèlement à la modification de densité optique, la vitesse de libération du glycérol de l'émulsion huileuse. Leurs résultats par ces deux techniques sont très proches.

Avec une dose de 25 mg d'héparine, le facteur d'éclaircissement apparaît dans les quinze premières minutes après l'injection et son effet dure moins de trois heures.

Avec une dose de 50 mg, le facteur d'éclaircissement apparaît dans les quinze premières minutes également, mais son effet dure pendant plus de quatre heures.

Par la voie sous-cutanée, seule la dose de 200 mg produit un effet d'éclaircissement qui se maintient pendant seize heures.

L'étude du facteur d'éclaircissement a déjà été faite pour les héparinoïdes de synthèse ; KAUFMANN a étudié l'action clarifiante du sulfate de dextrane. WOLFF a étudié également l'héparine et les dérivés héparinoïdes. Il conclut que l'activité clarifiante de certains esters acides de polyglucoses de synthèse semble dépendre du degré de dissociation, ceux liés à des acides forts étant seuls actifs. Parmi eux, le nombre de groupes acides fixés a une nette action sur leur activité.

II. — L'INHIBITEUR DU FACTEUR D'ÉCLAIRCISSEMENT

Une notion nouvelle d'inhibiteur du facteur clarifiant a pris jour en 1957.

HARTMANN et STAUB notent qu'il existe une augmentation des différentes fractions lipidiques et lipoprotéiques dans le sang des coronariens. Cette augmentation peut être attribuée à un retard de la lipolyse, liée à une diminution de la lipoprotéine-lipase. Mais les modifications de l'activité de cette enzyme doivent être, probablement, liées à la présence d'un facteur inhibiteur du facteur d'éclaircissement.

La lipémie alimentaire anormale constatée chez les sujets coronariens semble due, en partie à l'inhibition du facteur d'éclaircissement par cet inhibiteur qui a été isolé du plasma (ANGERVAAL et HOOD, 1957), en partie à sa production insuffisante.

Ces deux possibilités ont été étudiées *in vitro* par différents auteurs : ANGERVAAL et HOOD ; BAKER (1957) ; DAY et WILKINSON (1958).

Ils n'ont constaté aucune différence entre les malades et des témoins de même âge.

D'autre part, MITCHELL (1959), LEVER et KLEIN (1958) ont isolé un inhibiteur du facteur d'éclaircissement à partir des plaquettes sanguines.

MITCHELL montre qu'un plasma riche en plaquettes inhibe davantage l'éclaircissement dû à l'héparine qu'un plasma pauvre en plaquettes.

NESTEL et MASHFORD (1960) ont repris cette étude. Les prélèvements sanguins ont été effectués avec des seringues et des aiguilles siliconées et les centrifugations furent faites à 4°. Ils concluent que les plasmas des sujets coronariens traités par l'héparine contiennent autant d'activité d'éclaircissement que ceux des témoins, mais que leur plasma riche en plaquettes contient plus de facteur d'inhibition.

MC DONALD et EDGILL ont décrit une viscosité accrue des plaquettes dans les affections coronariennes. Mais il est possible que les plaquettes ne fassent qu'adsorber et transporter cet inhibiteur.

III. — MODIFICATIONS DE L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES ET DES LIPOPROTÉINES SÉRIQUES APRÈS INJECTION D'HÉPARINE

De nombreux travaux ont été publiés sur l'électrophorégramme chez le sujet normal et chez le sujet athéroscléreux, mais c'est dès 1950 que E. DONZELOT et H. KAUFMANN ont pensé au rôle important que jouait l'héparine dans l'équilibre moléculaire des protides sanguins.

Après injection d'héparine, on observe une modification de l'électrophorèse pratiquée soit par la méthode de Tiselius, soit sur papier.

La méthode de Tiselius a été utilisée selon les conditions techniques suivantes :

- tension : 250 V ;
- intensité : 20 milliampères ;
- tampon : véronal pH 8,6 ;
- durée : 3 heures.

L'électrophorèse sur papier a été faite selon les modalités suivantes :

- tension : 110 V ;
- intensité : 2,5 milliampères ;
- papier Whatman n° 2 ;
- durée : 14 heures ;
- coloration à l'aminoschwartz pour les protéines, par le Soudan 3 pour les lipides.

Le prélèvement de sang est pratiqué à jeun, avant, quinze minutes après et une heure après injection intra-veineuse de 100 mg d'héparine.

L'électrophorèse de Tiselius montre, après l'injection d'héparine, soit une diminution du groupe β avec augmentation du groupe α_2 ou du segment intermédiaire (cet effet est maximum au bout de quinze minutes), soit une diminution des β_2 avec augmentation des β_1 .

Ce remaniement est très important chez le sujet athéroscléreux, minime ou nul chez le sujet jeune.

KAUFMANN distingue à l'électrophorèse sur papier trois groupes de lipides :

- groupe a : au niveau de l'albumine et des globulines α ;
- groupe b : au niveau des globulines β ;
- groupe c : au niveau de la jonction β - γ .

Après l'injection intra-veineuse de l'héparine, le groupe c diminue, le groupe b accroît sa mobilité.

Le retour à la normale se produit une heure après.

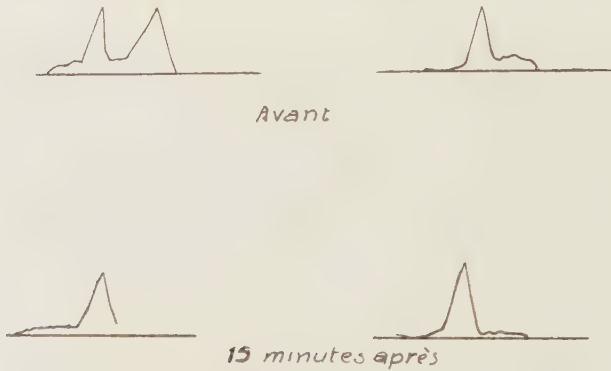


FIGURE 3

Dans 1 cas sur 3, on observe un accroissement de la mobilité du groupe a, au bout d'une heure.

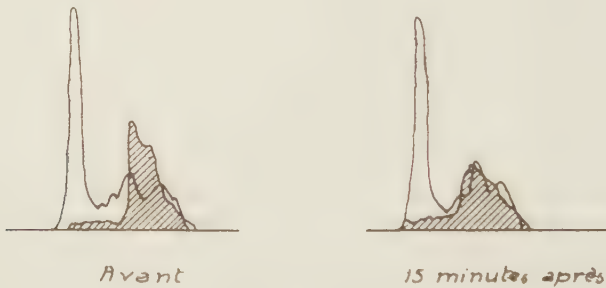


FIGURE 4

Pour les protéines, on peut observer des changements parallèles, mais ils sont inconstants et moins nets.

A l'électrophorèse colorée au Soudan 3, on observe un déplacement de la tache des lipides de la zone des β vers la zone des α .

Au cours de l'athérosclérose, l'existence d'une hyperglobulinémie β a été constatée et une partie de celle-ci se transforme, après injection intra-veineuse d'héparine, en globuline α_2 .

L'accroissement de mobilité des lipoprotéines serait due à l'action directe de l'héparine dont les groupements sulfoniques acides, à charge électro-négative, se fixeraient sur les β -lipoprotéines dont la charge électro-négative serait accrue.

En fait, cette action paraît complexe et nécessite l'action d'un co-facteur.

R. RAYNAUD, Robert d'ESHOUGUES et G. NAKACHE classent les lipoprotéines en deux groupes :

- celui des lipoprotéines $A + \alpha$;
- celui des lipoprotéines β .

C'est ce dernier groupe qui représente, pour eux, le plus grand intérêt. Ils y distinguent :

- β rapides ;
- β lentes ;
- β très lentes.

Chez le sujet normal, la plus grande partie est représentée par la β rapide, alors que chez les sujets athéroscléreux, même à jeun, elle est représentée par les β lentes.

Ils ont étudié l'action de l'héparine chez 30 sujets athéroscléreux en utilisant 100 mg par jour, en injection intra-veineuse ou intramusculaire, à raison de trois injections par semaine. La prise de sang est faite quarante-huit heures après la dernière injection et après trois à cinq semaines de traitement.

L'héparine a surtout un effet sur les lipoprotéines du groupe β .

Ce traitement provoque la résolution des fractions β lente et très lente au profit de la fraction β rapide. Apparaît parfois une fraction α , très lente.

Dans les cas où une fraction β lente persiste, elle subit une importante réduction.

Les lipoprotéines du groupe α ne sont pas modifiées.

L'effet d'une injection s'étale sur trois jours pour une dose de 50 à 100 mg.

Leur conclusion sur 32 malades est la suivante :

- aucune modification du taux du cholestérol et des lipides totaux ;
- chez 7 malades, persistance des β lentes ;
- chez 12 malades, transformation des β lentes en β rapides ;
- chez 13 malades, transformation des β lentes en β très rapides.

De même, SCANU et CAUSA notent qu'au cours de leur étude, il n'y eut aucune modification de la cholestérolémie. Ils notent, par contre, une différence de valeur de la lipémie totale avant et après héparine.

Après héparine, toutes leurs bandes d'électrophorèse montrent une augmentation de la vitesse de migration anodique des lipoprotéines, avec diminution notable de la bande des β_2 -lipoprotéines.

AZERAD, LEWIN et GHATA signalent, après traitement par héparine, une diminution de la lipémie et des lipoprotéines. Ils constatent également une augmentation de la protéinémie et du rapport sérine/globulines.

Ceci est également noté par I. et D. PAVEL, CEAUSI et MIHALACHE.

H.E. Mosso indique que l'héparine fractionne les lipides sériques, redistribue les lipoprotéines, augmente l' α -lipoprotéine et diminue les β .

KAUFMANN note que chez les sujets athéroscléreux, l'héparine réduit le taux, habituellement élevé, des globulines β . Elle déplace les lipoprotéines β vers la zone des α . Et ceci dès 1952.

Quant aux γ -globulines, Jacques LOEPER trouve leur valeur augmentée chez les sujets athéroscléreux.

Enfin J.L. BEAUMONT, dans un récent article, étudie l'hyperlipémie dans l'angine de poitrine ; l'électrophorèse du sérum de ces malades n'est pas modifiée par l'héparine. Le sérum des sujets atteints d'hyperlipémie essentielle réagissent très bien par contre à l'héparinothérapie. Les β -lipoprotéines, après injection d'héparine, ont une vitesse de migration accrue.

IV. — L'ULTRACENTRIFUGATION

Utilisant l'ultracentrifugation, GOFMANN et coll. ont suggéré l'existence d'une relation entre le taux plasmatique de certaines fractions lipoprotéiques et l'incidence de lésions athérosclérotiques.

De même, BRAGDON montre que la pathogénie de l'athérosclérose est en relation avec le taux de certains complexes cholestérol - protéines et non avec le taux de ce seul cholestérol plasmatique.

Au cours de ces travaux concernant l'ultracentrifugation des lipoprotéines, GRAHAM et coll. ont montré que l'administration d'héparine, au lapin et à l'homme, provoque une réorientation de la répartition des lipoprotéines de faible densité à l'ultracentrifugation et retarde la formation de taux élevés de lipoprotéines Sf 10-20 pendant un régime riche en cholestérol.

KAUFMANN a pratiqué l'électrophorèse des couches de sérum sanguin séparées par centrifugation, pendant 7 heures à 40.000 tours, dans l'ultracentrifugeuse préparative ; la densité du sérum était portée à 1040 par adjonction de chlorure de sodium. Dans ces conditions, une heure après l'injection d'héparine, la flottaison des lipoprotéines β est diminuée ; cette diminution porte aussi bien sur les lipides b que sur les lipides c qui conservent approximativement leur proportion. Les lipoprotéines α se rassemblent au fond du tube de centrifugation de la même façon qu'avant l'injection d'héparine.

RECHERCHES PERSONNELLES

I. — HÉPARINATE DE DIÉTHYL-AMINO-ÉTHYL-THÉOPHYLLINE ET FACTEUR D'ÉCLAIRCISSEMENT

L'apparition du facteur d'éclaircissement après injection d'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline a été recherchée chez 30 sujets.

Il s'agissait de deux sujets normaux et de 27 sujets de cas pathologiques divers, les doses étant de 25 ou 40 mg.

A) MÉTHODES D'ÉTUDE

Nous avons utilisé la méthode déjà employée par KAUFMANN.

Nous avons procédé à un prélèvement de sang avant l'injection d'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline, suivi d'un second prélèvement 15 minutes après l'injection intra-veineuse.

Ces deux prélèvements sont faits sur solution de Wintrobe. Puis le sang est centrifugé à 2.000 t/mn pendant 5 minutes pour recueillir le plasma.

Au bout d'une heure, le plasma est mélangé à un substrat lipidique qui comporte, selon la formule de Grossmann :

Huile de sésame	10 g
Tween 60	0,50 g
Sel de dextrane à 5 %	100 cm ³

Au moment de l'utilisation, cette émulsion est diluée à 1 % dans l'eau distillée.

On ajoute au plasma le dixième de son volume de substrat lipidique dilué, on agite et on porte le tube au photomètre.

La lecture est faite avec le filtre rouge, longueur d'onde 645, en pourcentage de lumière transmise.

On fait la première lecture immédiatement, puis de 5 minutes en 5 minutes pendant 20 minutes.

Le pourcentage de transmission 100 % est obtenu à partir de l'eau distillée. On note comme résultats le nombre d'unités de transmission correspondant à l'éclaircissement du mélange examiné. Il est normalement de 3 à 7.

B) RÉSULTATS

I. — Chez 6 malades, les doses furent de 25 mg.

1) B... *Claude*, 29 ans — Bonne santé.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 0,25

— 1/4 heure après : 5,5

— 1 heure après : 5

2) B... *Denise*, 27 ans — Bonne santé.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 0,30

— 1/4 heure après : 5

— 1 heure après : 5

3) T... *Adolphe*, 55 ans — Athérosclérose et hypertension artérielle avec sclérose pulmonaire et emphysème.

Modification de la transmission optique :

— 1/4 heure après : 4

— 2 heures après : 2

4) M... *Alfred*, 62 ans — Angor coronarien.

Modification de la transmission optique :

— 1/4 heure après : 5,75

5) X... — Vasculaire.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 0,25

— 1/4 heure après : 5,5

— 1 heure après : 5

6) X... — Vasculaire.

Modification de la transmission optique :

— 1/4 heure après : 4

— 2 heures après : 2,25

II. — Chez 24 malades, les doses d'héparinate de diéthylamino-éthylthéophylline correspondent à 40 mg d'héparine.

Deux éventualités s'observent, nous essaierons d'en discuter la signification. Nous notons les valeurs obtenues au photomètre, le premier chiffre étant celui noté au temps 0, le second étant celui noté 20 minutes après le début de l'expérience, temps à partir duquel le pourcentage de lumière transmise reste en plateau.

1) S... Victor, 73 ans — Angor de décubitus.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : — 3 (67 - 64)

— 1/4 heure après : — 2 (63 - 61)

2) L..., 58 ans — Thrombose de la bifurcation aortique.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : — 4 (47 - 43)

— 1/4 heure après : — 6 (41 - 47)

3) P... — Cirrhose cardiaque.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : — 3 (74 - 71)

— 1/4 heure après : — 2 (69 - 67)

4) C... Andrée — Hypertrophie ventriculaire gauche.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : — 5 (68 - 63)

— 1/4 heure après : — 5 (64 - 59)

5) B... — Athérosclérose.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : — 3 (70 - 67)

— 1/4 heure après : — 2 (65 - 63)

6) G... Jeanne, 78 ans — Athérosclérose et absence bilatérale des pouls radiaux, huméraux et axillaires.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : — 2 (23 - 25)

— 1/4 heure après : — 2 (62 - 64)

7) D... Marcelle, 79 ans — Hypertension artérielle. Poussées de phlébites superficielles.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : — 1 (65 - 66)

— 1/4 heure après : — 5 (43 - 48)

8) *K... Martin*, 61 ans — Infarctus du myocarde.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 0 (68 - 68)

— 1/4 heure après : 2 (65 - 67)

9) *L... Fernand* — Athérosclérose.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 4 (61 - 65)

— 1/4 heure après : 2 (64 - 66)

10) *R... Augustine*, 77 ans — Athérosclérose. Hypertrophie ventriculaire gauche.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 2 (43 - 45)

— 1/4 heure après : 3 (46 - 49)

11) *B... Andrée*, 59 ans — Dyspnée d'effort.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 2 (67 - 69)

— 1/4 heure après : 2 (64 - 66)

12) *F...* — Vasculaire.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : — 3 (78 - 75)

— 1/4 heure après : 0 (76 - 76)

13) *C...* — Vasculaire.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 0 (76 - 76)

— 1/4 heure après : 4 (74 - 78)

14) *S...*, 61 ans — Angor. *Première injection.*

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 2 (63 - 65)

— 1/4 heure après : 6 (55 - 61)

15) *F... Jeanne* — Néphrose lipoïdique. *Première injection.*

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 0 (92 - 92)

— 1/4 heure après : 3 (84 - 87)

16) *B...* — Angor.

Modification de la transmission optique :

— avant l'injection : 0 (86 - 86)

— 1/4 heure après : 3 (81 - 84)

- 17) D... — Maladie Stokes-Adams. *Première injection.*
 Modification de la transmission optique :
 — avant l'injection : 1 (51 - 52)
 — 1/4 heure après : 6 (51 - 57)

- 18) C... Roger — Artérite. *Première injection.*
 Modification de la transmission optique :
 — avant l'injection : 1 (39 - 40)
 — 1/4 heure après : 5 (40 - 45)

- 19) B... Marie, 64 ans — Vertiges et malaises d'origine anxieuse.
 Modification de la transmission optique :
 — avant l'injection : 0 (41 - 41)
 — 1/4 heure après : 4 (44 - 48)

- 20) S... Emilien, 71 ans — Hypertrophie ventriculaire gauche. *Première injection.*
 Modification de la transmission optique :
 — avant l'injection : 0 (40 - 40)
 — 1/4 heure après : 4 (32 - 36)

- 21) F... Manuel — Hypertension artérielle. *Première injection.*
 Modification de la transmission optique :
 — avant l'injection : 2 (41 - 43)
 — 1/4 heure après : 5 (42 - 47)

- 22) G... Adrien, 82 ans — Athérosclérose et hypertension artérielle.
 Modification de la transmission optique :
 — 1/4 heure après : 3 (47 - 50)

- 23) D... Olga — Hyperlipémie essentielle. *Première injection.*
 Modification de la transmission optique :
 — 1/4 heure après : 3 (63 - 66)

- 24) C... — Rhumatisme articulaire aigu.
 Modification de la transmission optique :
 — avant l'injection : 2 (41 - 43)
 — 1/4 heure après : 4 (64 - 68)

VERIFICATIONS

Nous avons vérifié les résultats obtenus chez 5 malades.

CAS N° 2 : L... — Thrombose de la bifurcation aortique.

Modification de la transmission optique :
 — avant l'injection : — 0,5 (84,5 - 84)
 — 1/4 heure après : 0,5 (75,5 - 76)

CAS N° 3 : *P...* — Cirrhose cardiaque.

Modification de la transmission optique :

- avant l'injection : 0 (82 - 82)
- 1/4 heure après : 1 (72 - 73)

CAS N° 4 : *C... Andrée* — Hypertrophie ventriculaire gauche par hypertension artérielle.

Modification de la transmission optique :

- avant l'injection : 2 (43 - 45)
- 1/4 heure après : 4 (46 - 50)

CAS N° 5 : *B...* — Athérosclérose.

Modification de la transmission optique :

- avant l'injection : 0 (85 - 85)
- 1/4 heure après : 1 (73 - 74)

CAS N° 12 : *F...* — Athérosclérose.

Modification de la transmission optique :

- avant l'injection : 1 (78 - 79)
- 1/4 heure après : 0 (83 - 83)

* *

Sur 30 observations, nous avons :

1° 6 malades qui, avant toute injection, ont, après 20 minutes, un pourcentage de lumière transmise inférieur à celui du début de l'expérience. Signalons que ces malades avaient été traités pendant des mois par l'héparinate de diéthylaminoéthylthéophylline.

Sur ces 6 « obscurcissements » nous avons, après l'injection :

- 4 malades qui ne présentent aucune modification. Ils n'ont aucun éclaircissement (*cas n° 1, 3, 5, 12*) ;
- 1 malade qui présente un obscurcissement important (*cas n° 4*) ;
- 1 malade qui a un net pouvoir éclaircissant (*cas n° 2*).

2° 19 malades qui, avant toute injection, ne présentent aucune modification du pourcentage de lumière transmise ; ce qui coïncide avec toutes les observations.

Quelques-uns ont cependant une très légère augmentation du pourcentage de lumière transmise, mais sans signification.

Un malade a cependant un facteur d'éclaircissement important.

3° Après l'injection, deux groupes se distinguent :

- 9 malades ont un éclaircissement nul ou peu important allant de 0 à 3. Parmi eux, cinq atteignent 3 ;
- 15 malades ont un éclaircissement important.

Nous nous trouvons devant plusieurs éventualités qui sont résumées dans le tableau suivant :

Nombre de cas: 30

	<i>Obscurcissement</i>	<i>Ecart nul</i>	<i>Eclaircissement</i>
Avant	6 cas	19 cas	
Après	1 cas	8 cas	21 cas

L'écart de 5 cas avant et après injection vient du fait que le sang du prélèvement a coagulé, rendant la lecture impossible.

Nous avons vérifié la stabilité de l'émulsion lipidique.

Nous avons constaté que le plasma, seul, ne donne aucune modification du pourcentage de lumière transmise au photomètre.

C) DISCUSSION

Il s'agit de malades chez lesquels nous avons recherché le facteur d'éclaircissement 3 jours et 15 minutes après une injection d'héparinate de diéthylaminoéthylthéophylline.

Alors qu'en principe après une injection on note une modification de la transmission optique au photomètre, la courbe restant en palier chez certains malades, nous avons observé une diminution paradoxale de la transmission optique (phénomène d'obscurcissement).

Quinze minutes après l'injection, on notait chez ces sujets, soit un obscurcissement très discret moindre que celui observé précédemment, soit un éclaircissement très discret.

Ce phénomène a été recherché à deux reprises chez 5 malades ; la deuxième recherche a montré son caractère épisodique, l'obscurcissement n'étant pas retrouvé et restant seule la notion d'un éclaircissement inhabituellement faible 15 minutes après l'injection.

Nous ne voulons pas aborder l'interprétation de ce phénomène qui demande des recherches complémentaires ; nous avons pensé qu'il pou-

vait s'agir d'une modification photométrique concomitante masquant l'éclaircissement due à un phénomène de coagulation, bien que l'examen soit toujours fait sur le plasma. Nous avons pensé qu'il pouvait s'agir aussi de l'apparition d'un *anti-clearing factor* : mais, si cet *anti-clearing factor* peut bien expliquer la disparition du phénomène d'éclaircissement, on ne peut pas lui attribuer l'apparition du phénomène d'obscurcissement 3 jours après l'injection.

L'interprétation physique de ce phénomène d'obscurcissement noté au photomètre reste d'ailleurs à définir.

D) CONCLUSIONS

L'héparinate de diéthylaminoéthylthéophylline présente une activité clarifiante intense et prolongée. Pourtant, l'étude de malades recevant depuis très longtemps (plusieurs mois) des injections intra-veineuses bi-hebdomadaires de ce produit a montré, dans quelques cas, un phénomène paradoxal d'obscurcissement trois jours après l'injection. Une nouvelle dose entraînait une diminution de ce pouvoir d'obscurcissement, ou même un éclaircissement.

Ce phénomène apparaît d'une manière épisodique. Une vérification du facteur d'éclaircissement sous l'influence des injections d'héparinate de diéthylaminoéthylthéophylline chez les mêmes malades quelques jours après, a montré la disparition du phénomène d'obscurcissement trois jours après l'injection ; par contre, sauf dans un cas, une nouvelle injection ne déterminait qu'un éclaircissement minime dans le délai habituel de recherche du phénomène.

Quelle interprétation peut-on donner de ces faits ? S'agit-il de l'existence d'une modification permanente très discrète du fibrinogène ? S'agit-il de l'apparition d'un *anti-clearing factor* ? En tout cas, la constatation de ce fait ne comporte aucune valeur péjorative, les malades chez qui il fut noté ayant un bon résultat clinique, et aucun incident n'étant observé chez eux du fait de la continuation de la thérapeutique.

La comparaison entre l'action de l'héparine de sodium et de l'héparinate de diéthylaminoéthylthéophylline serait intéressante, mais nous n'avons pu la faire systématiquement. Nous l'avons fait pour un seul cas qui montrait une action plus grande du second produit.

II. — ACTIONS DE L'HÉPARINATE DE DIÉTHYLAMINOÉTHYLPHYLLINE SUR L'ÉLECTROPHORÈSE DES DIFFÉRENTES FRACTIONS SÉRIQUES

A) TECHNIQUES UTILISÉES

Plusieurs moyens d'étude ont été mis en œuvre pour apprécier les modifications électrophorétiques sous l'action de l'héparinate de diéthylaminoéthylthéophylline.

Tout d'abord deux tampons ont été utilisés :

1) Tampon « Michaelis » :

— Véronal sodique	29,34 g
— Acétate de sodium	19,42 g
— Acide chlorhydrique N/10	180 ml
— Eau distillée	3.000 ml

2) Tampon « T.E.B. » (ARONSSON et GRÖNWALL) :

— Hydroxy-méthyl-amino-méthane	60,5 g
— E.D.T.A. ou acide éthylène-diamine-tétra- acétique	6 g
— Acide borique	4,6 g
— Eau distillée q.s.p.	1.000 ml

Les cuves sont des cuves type « Groulade » qui limitent au maximum les phénomènes d'évaporation.

Pour chaque malade, un premier prélèvement est pratiqué avant toute injection, un second 1/4 heure après l'injection intra-veineuse du médicament. Les bandes d'électrophorèse où est placé le sérum avant et après injection sont placées dans la même cuve pour que soient remplies les mêmes conditions techniques.

De même, les lipidogrammes et les protéinogrammes pour un même malade en tampon Michaelis sont placés dans la même cuve.

- La durée de migration est de 15 à 16 heures.
- La différence de potentiel en tampon Michaelis est de 80 volts.
- La différence de potentiel en tampon T.E.B. est de 120 volts.

Trois colorations ont été faites, après fixation, pour les bandes ayant migré en tampon Michaelis :

- 1° Une réaction de Schiff pour les *glucides*. La dose de sérum pur utilisée est de 40 mm³.
- 2° Une coloration par le noir Soudan pour les *lipides*. La dose de sérum pur utilisée est de 30 mm³.
- 3° Une coloration par l'Aminoschwartz pour les *protéines*. La dose est de 15 mm³ de sérum dilué au demi avec le tampon.

Une seule coloration à l'Aminoschwartz a été pratiquée pour les bandes ayant migré en tampon T.E.B. La dose est de 30 mm³ de sérum dilué au demi avec le tampon.

B) RÉSULTATS

I) GLUCIDES

Nous n'avons noté aucune modification, tant au point de vue vitesse de migration qu'au point de vue intensité de la coloration, avant et après l'injection intra-veineuse de l'héparinate de diéthylaminoéthylthéophylline. Les bandes électrophorétiques sont absolument identiques, ainsi que les courbes après lecture au photomètre.

II) LIPIDES

Autres sont les résultats obtenus sur les lipidogrammes. Sur 33 malades, nous avons :

— 9 malades qui ne présentent aucune modification après l'injection. L'identité des bandes électrophorétiques porte sur la vitesse de migration et sur l'intensité de la coloration.

— 1 malade chez lequel se produit une diminution de la vitesse de migration des lipoprotéines. Il s'agit du malade qui, au point de vue facteur d'éclaircissement, a un « obscurcissement » avant l'injection et un éclaircissement après (*cas n° 2*).

Ce fait de ralentissement de la vitesse de migration n'a pas été retrouvé chez d'autres malades. Il ne peut donc être retenu comme valable.

— 19 malades dont les lipoprotéines après l'injection ont une vitesse de migration augmentée, tant pour la fraction β lipoprotéine que pour la fraction A + α protéine.

D'autre part, à la lecture au photomètre et à l'œil déjà, on note une nette diminution de l'intensité de la fraction A + α .

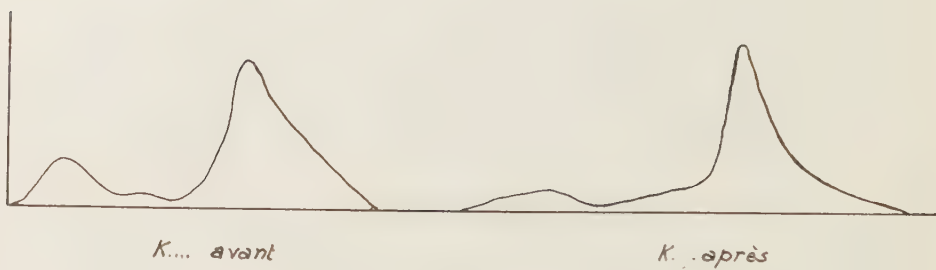


FIGURE 5

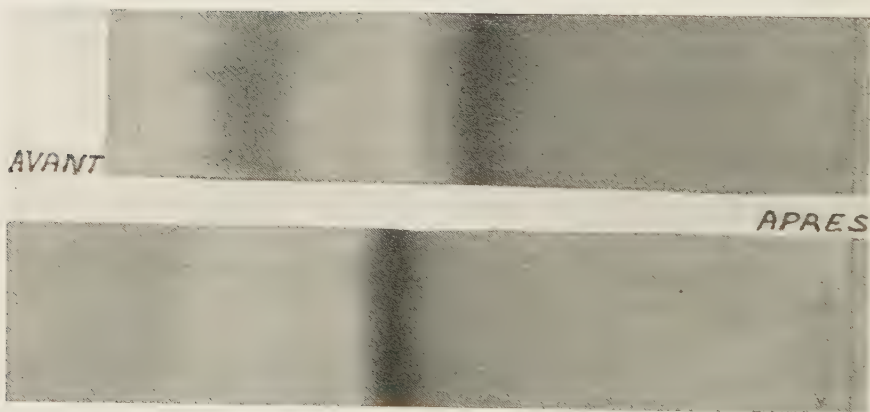


FIGURE 6

L'augmentation de la vitesse de migration est ici très nette, ainsi que la quasi-disparition de la fraction A + α lipoprotéine

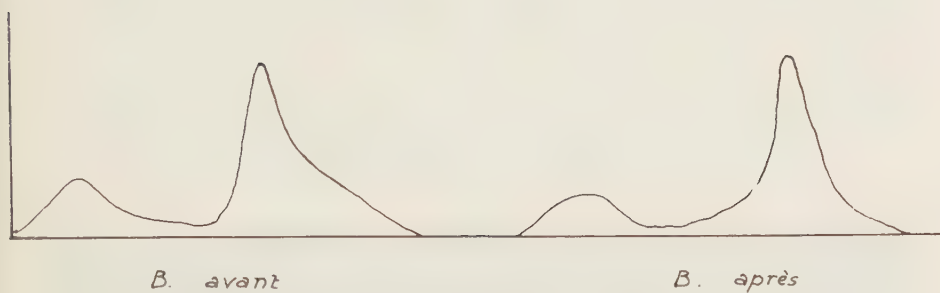


FIGURE 7

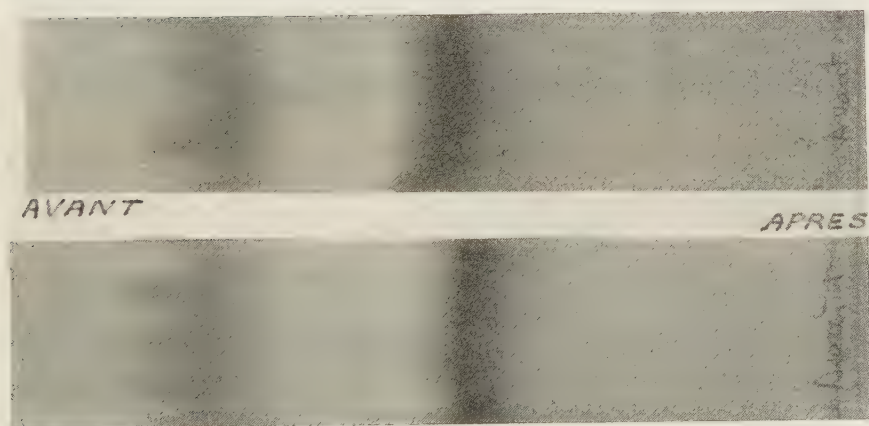


FIGURE 8

Les courbes avant et après injection sont pratiquement identiques. Les bandes également, peut-être une très légère augmentation de la vitesse de migration de la fraction $A + \alpha$, mais de peu de valeur

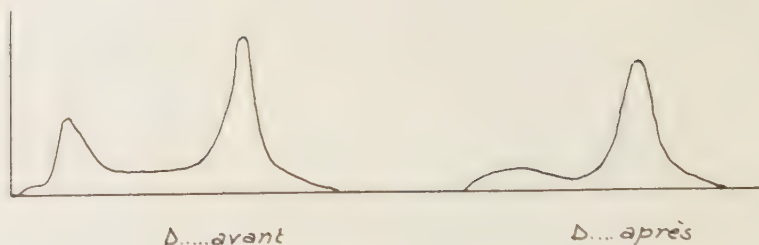


FIGURE 9

Voici la courbe d'un autre malade. On voit nettement, après l'injection intra-veineuse de l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline, la diminution de la fraction A + α -lipoprotéine



FIGURE 10

La bande électrophorétique du haut a été réalisée avant l'injection, celle du bas après. On note également l'augmentation des vitesses de migration et la diminution d'intensité de la fraction A + α -lipoprotéine

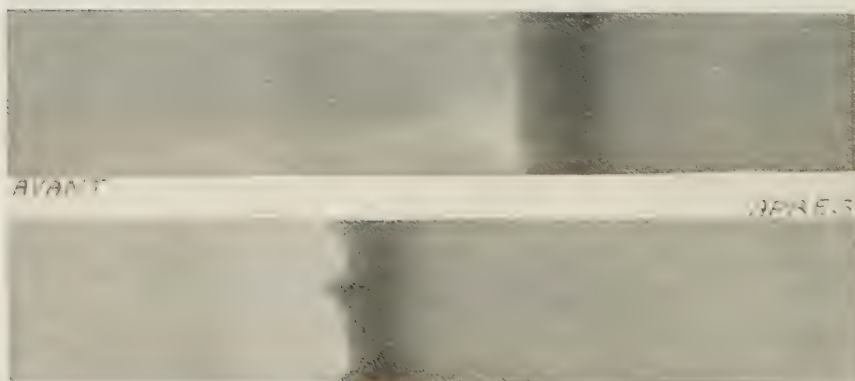


FIGURE 11

Il s'agissait, dans ce cas particulier, d'une malade atteinte de néphrose lipidique en cours de rémission. L'augmentation de la vitesse de migration de la fraction β -lipoprotéine est ici particulièrement nette

Il nous semble que cette action de l'héparinate de diéthylamino-éthylthéophylline sur l'augmentation de la vitesse de migration de la fraction A + α lipoprotéine et sur sa diminution d'intensité est tout à fait nouvelle.

— 4 malades ne présentent pas d'augmentation de la vitesse de migration, mais seulement une diminution de l'intensité de la fraction A + α lipoprotéine.



FIGURE 12



FIGURE 13

Action de l'H.D.A.E.T. sur les lipoprotéines

— Augmentation de la vitesse de migration des deux fractions et diminution de l'intensité de la fraction $A + \alpha$	19 cas
— Diminution de l'intensité de la fraction $A + \alpha$	4 cas
— Identiques	9 cas
— Diminution de la vitesse de migration	1 cas
<i>Nombre de cas</i>	33

CONCLUSIONS

L'action de l'héparinate de diéthylaminoéthylthéophylline nous apparaît comme très nette sur l'électrophorèse des lipides. Action double d'ailleurs et qui semble spécifique : augmentation de la vitesse de migration des fractions β et $A + \alpha$ lipoprotéines qui accompagne une diminution d'intensité de la tache des α lipoprotéines — 70 %.

III) PROTEINES

Il faut tout d'abord noter que les modifications obtenues n'ont lieu que lors des expériences faites avec le tampon « T.E.B. ». Les bandes d'électrophorèse ayant migré avec le tampon Michaelis ne donnent aucun résultat. Notons qu'ARONSSON et GRONWALD ont décrit avec le tampon T.E.B. plusieurs fractions protéiniques :

- 1 Albumine
- 1 α_1
- 2 α_2
- 3 β
- 1 γ .

Nous résumons les données obtenues dans le tableau suivant :

— Identité	13 cas
— Augmentation de la vitesse de migration des β_1	13 cas
— Disparition d'une β lente	3 cas
— Disparition d'une β lente et des β_1	2 cas
— Apparition d'une β lente	1 cas
— Disparition de la β_1 et apparition d'une β lente	3 cas
<i>Nombre de cas</i>	35

REMARQUES

1) 13 malades ne présentent aucune modification après l'injection que ce soit au point de vue vitesse de migration qu'au point de vue pourcentage des différentes fractions.

Sur ces 13 malades :

- 11 ont un éclaircissement ;
- 2 ont un obscurcissement ;
- 5 n'ont aucune modification des lipoprotéines ;
- 7 ont une augmentation de la vitesse de migration des deux fractions.

2) Chez 13 malades, la fraction β_1 disparaît et se déplace vers les α . Il s'agit de malades qui recevaient pour la première fois le médicament.

- Tous ont un éclaircissement.
- Tous ont une augmentation de la vitesse de migration des fractions lipidiques avec diminution de l'intensité de la fraction A + α .

Il existe cependant 1 malade qui ne présente aucune modification lipidique.

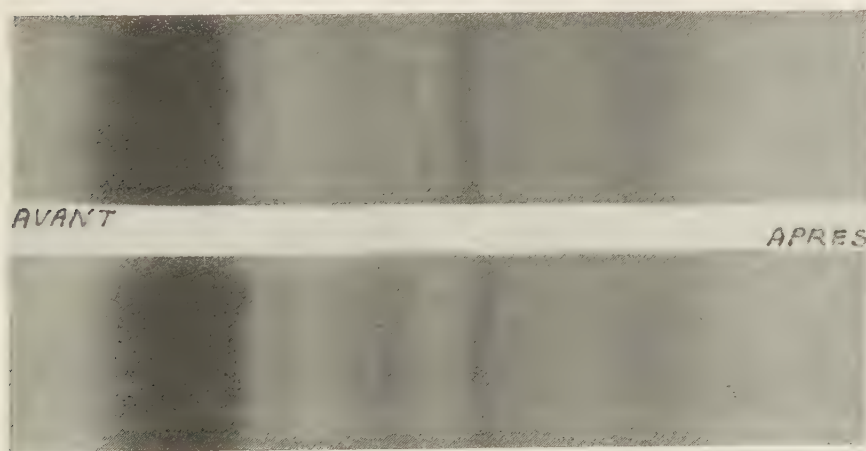


FIGURE 14 (cas n° 20)

Le protéinogramme du haut est fait avant l'injection. Le protéinogramme du bas est fait après l'injection. Il s'agit d'un malade qui recevait le médicament pour la première fois

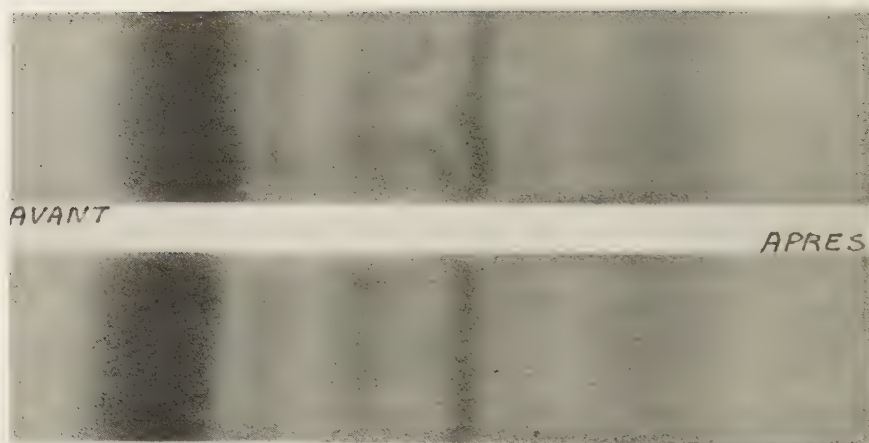


FIGURE 15 (cas n° 21)

Le protéinogramme du haut est fait avant l'injection. Le protéinogramme du bas est fait après l'injection. Il s'agit d'un malade qui recevait le médicament pour la première fois



FIGURE 16 (cas n° 15)

Le protéinogramme du haut est fait avant l'injection. Le protéinogramme du bas est fait après l'injection. Il s'agit d'un malade qui recevait le médicament pour la première fois

3) 3 malades ne présentent comme modification qu'une disparition d'une fraction β lente.

- Tous ont un obscurcissement.
- Tous ont une augmentation de la vitesse de migration des lipoprotéines.

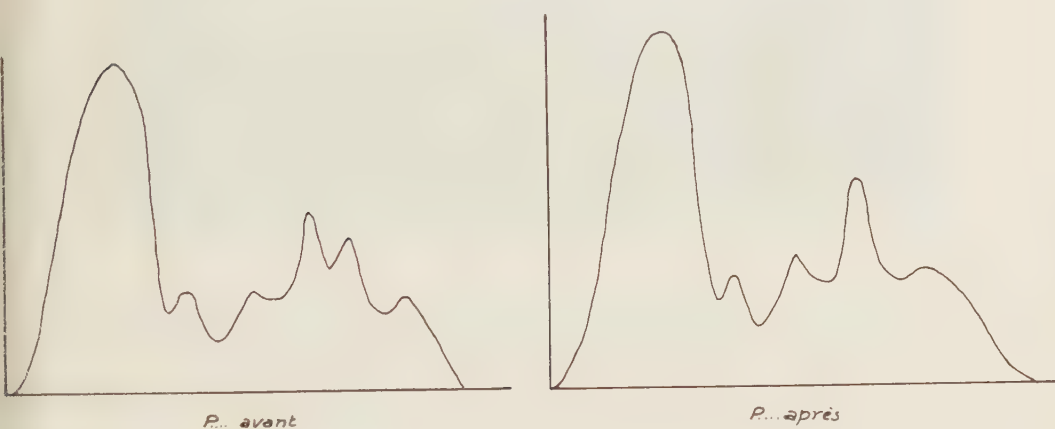


FIGURE 17

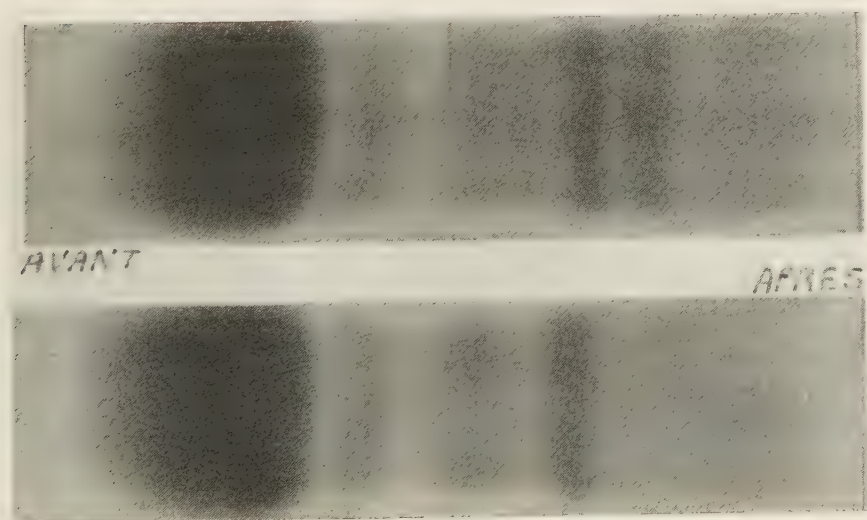


FIGURE 18

Disparition nette de la fraction β lente

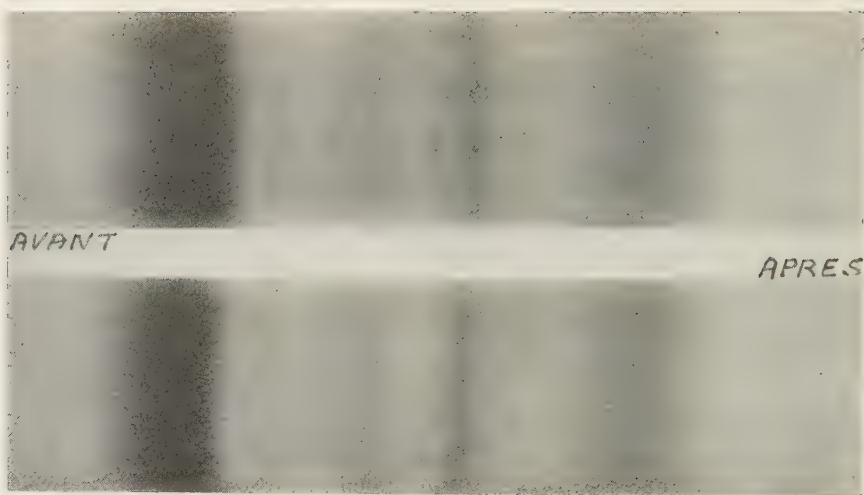


FIGURE 19

Il se produit une diminution de la fraction β lente et de la fraction β_1
En haut : avant l'injection — *En bas* : après l'injection

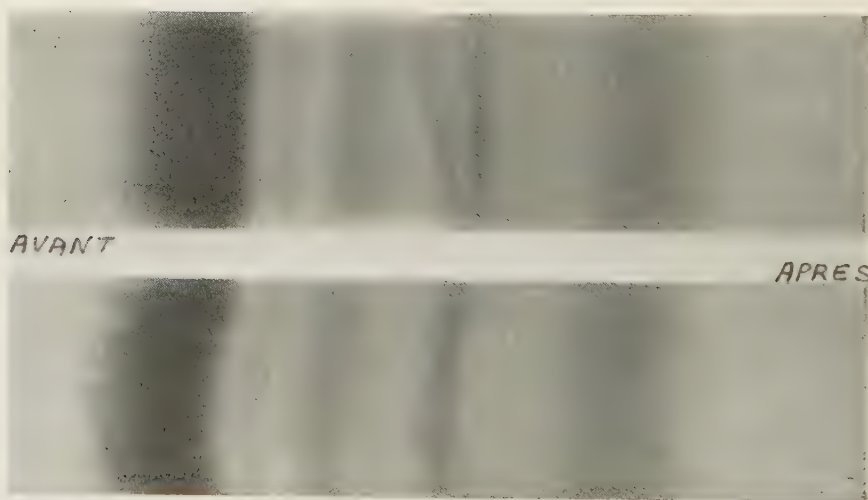


FIGURE 20

En haut : avant l'injection — *En bas* : après l'injection

4) 2 malades présentent une disparition de la fraction β lente et une disparition de la fraction β_1 dont la vitesse de migration augmente et qui se déplace vers les α .

Les 2 malades ont un éclaircissement et une augmentation de la vitesse de migration des fractions lipidiques.

5) Chez 1 malade apparaît une fraction β lente.

A propos de cette fraction, nous nous sommes aperçus, en particulier chez ce malade, qu'elle correspond au *fibrinogène*. A l'électrophorèse, sa place fait suggérer cette hypothèse. Elle a été vérifiée. Si l'on ajoute au sérum de la thrombine, il se produit un coagulum.

Ce malade a un éclaircissement et une augmentation de la vitesse de migration des lipides.

6) Enfin 3 malades ont une disparition de la fraction β_1 dont la vitesse de migration est augmentée et une apparition d'une fraction β lente qui est, nous l'avons vu, vraisemblablement le fibrinogène.

Parmi eux, se retrouve le cas n° 2. Ce malade curieux dont les lipides ont une vitesse de migration diminuée après l'injection, qui présente un obscurcissement avant et un éclaircissement après.

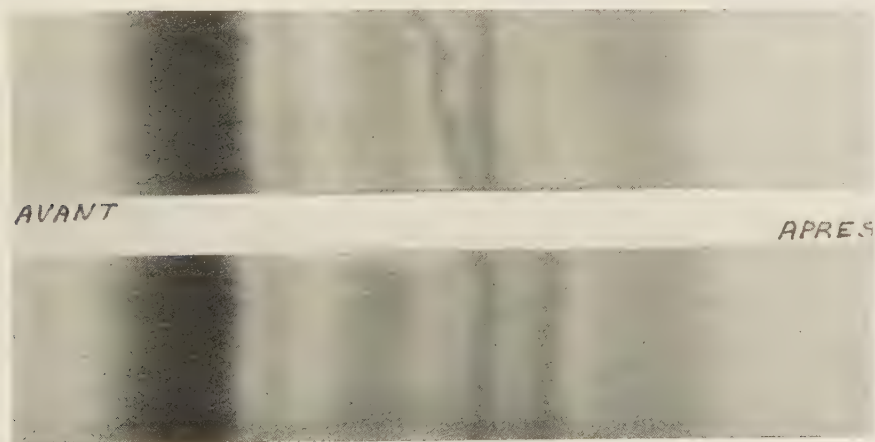


FIGURE 21

En haut : avant l'injection — En bas : après l'injection

D) CONCLUSIONS

Il existe deux catégories, à pourcentage égal (36 %).

1° Une catégorie de malades chez lesquels l'injection du médicament ne produit aucune modification.

2° Une catégorie de malades chez lesquels se produit une augmentation de la vitesse de migration de la fraction β_1 . A celle-ci correspondent les lipides. Elle se trouve, sous l'influence de l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline, entraînée vers la fraction α .

Cette constatation est surtout visible chez les malades qui reçoivent ce médicament pour la première fois. Elle coïncide avec l'augmentation de la vitesse de migration des lipides et avec un éclaircissement net du plasma.

Dans 5 cas, on retrouve cette disparition de la fraction β_1 . Mais elle est accompagnée, soit d'une disparition, soit d'une apparition d'une fraction β lente qui correspond au fibrinogène.

Il faut se demander si cette dernière modification a quelque valeur de signification. Les cas où elle apparaît sont peu nombreux. L'apparition de cette fraction signifierait peut-être que le médicament a une légère action anti-coagulante infra-clinique.

Une conclusion portant sur cet effet nous semble hasardeuse.

Ces malades, à part cette modification, ressemblent aux 13 malades du groupe n° 2 quant à l'effet sur la fraction β_1 .

ÉTUDE CLINIQUE

L'héparine
et l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline
dans le traitement de l'athérosclérose compliquée

HISTORIQUE

RAPPEL DE L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DE L'HÉPARINE DANS L'ANGOR ET L'ARTÉRITE DES MEMBRES INFÉRIEURS

Dès 1952, DONZELOT et KAUFMANN se sont intéressés au traitement de l'angor par l'héparine ; déjà en 1949, le Professeur DONZELOT avait attiré l'attention sur la possibilité d'une action de l'héparine dans l'angor.

Dans une leçon faite à la Clinique Cardiologique, KAUFMANN fait la synthèse de ses observations et aboutit à cette conclusion que lorsqu'on prescrit deux injections intra-veineuses d'héparine chaque semaine à des sujets atteints d'angine de poitrine, les crises douloureuses disparaissent dans 70 % des cas. Même une injection unique d'héparine peut entraîner une amélioration prolongée (GRAHAM, LYON et GOFMAN).

L'étude de KAUFMANN porte sur 53 malades dont les crises remontaient à plusieurs mois, voire plusieurs années. Il s'agissait de crises franches, typiques, survenant à l'effort ou après une émotion et qui étaient rapidement calmées par la trinitrine.

Chez certains malades, l'électrocardiogramme, normal au repos, n'était perturbé qu'à l'effort. Dans ces cas, les bons résultats atteignaient 100 % des cas.

- Sur 4 angoreux qui avaient un bloc de branche, la disparition des crises fut observée dans 2 cas.
- Chez 15 malades qui avaient une séquelle d'infarctus du myocarde, les résultats furent excellents 8 fois.
- Enfin, 3 malades porteurs de rétrécissement aortique calcifié eurent un excellent résultat.

KAUFMANN note que chez ces sujets atteints d'angor, l'existence d'une hypertension modérée semble favorable. Avec UHRY, il montre que l'injection intra-veineuse de 150 mg d'héparine entraîne chez l'hypertendu un abaissement des tensions systolique et diastolique.

L'héparine a donc chez l'angoreux une action antalgique remarquable, avec diminution ou disparition des crises. Une dose de 25 mg, renouvelée deux fois par semaine, entraîne, après cinq à vingt jours, une atténuation nette des crises douloureuses ou leur disparition. Ce traitement doit être prolongé pendant des mois.

C'est seulement dans 30 % des cas que l'héparine bi-hebdomadaire à petites doses n'entraîne aucun résultat.

En 1953, BINDER, KALMANSON, DRENICK et ROSOVE signalent qu'un groupe de chercheurs ont constaté que l'injection d'héparine, par la voie intra-veineuse ou intra-musculaire, à la dose de 50 à 100 mg, une à deux fois par semaine, aboutissait au soulagement spectaculaire d'angines de poitrine modérées ou sévères chez 55 malades sur 59.

Le soulagement apparaît quelques jours après le début du traitement et persiste pendant plusieurs jours après une injection unique.

Les auteurs, eux, ont expérimenté ce traitement sur 34 sujets choisis parmi 3 000 malades. Il s'agissait d'hommes de cinquante-trois à soixante-treize ans.

- 12 avaient des signes électrocardiographiques d'infarctus ancien du myocarde.
- 9 avaient une hypertrophie ventriculaire gauche.

L'électrocardiogramme révéla :

- des modifications myocardiques non spécifiques chez 5 malades ;
- 1 bloc de branche droit ;
- 9 malades avaient un électrocardiogramme normal au repos, anormal à l'effort.

La majorité avait des crises depuis au moins cinq ans.

Les auteurs concluent que le traitement par l'héparine peut inhiber le processus de l'athérosclérose, sans pour cela produire un soulagement symptomatique précoce de l'angine de poitrine.

RAYNAUD, Robert d'ESHOUGUES et NAKACHE donnent leurs résultats sur une série de 47 observations :

- 31 angines de poitrine ;
- 16 artérites des membres inférieurs.

Sur les 31 sujets souffrant d'angine de poitrine, 26 furent améliorés, l'héparine étant injectée par voie intra-veineuse chez 9 d'entre eux, par voie intra-musculaire chez les 16 autres.

Cinq échecs furent constatés.

Ce sont les angors purs, d'effort, qui sont les plus sensibles et ceci rejoint les constatations de KAUFMANN. Les meilleurs résultats sont obtenus avec 100 mg, trois jours par semaine.

Sur les 16 malades qui avaient une artérite des membres inférieurs, les auteurs notent :

— 8 échecs ;

— 8 améliorations.

Pour V. GARCIA RODRIGUEZ, l'héparine entraîne une amélioration fonctionnelle plus grande que les vaso-dilatateurs courants dans un grand nombre de cas de troubles vasculaires périphériques.

STEMM et ANTALOCZI signalent que les héparinoïdes sont inférieurs à l'héparine dans le traitement des thrombo-embolies, mais supérieurs dans l'athérosclérose et les troubles circulatoires fonctionnels.

Depuis 1959, une série d'observations a été publiée par de très nombreux auteurs. Le Professeur MOUQUIN signale que le traitement de choix de l'état de mal angineux est l'héparine, à la dose de 300 à 400 mg en perfusion intra-veineuse lente.

GÉRARD, GROS et GALINIER traitent les crises angineuses rebelles par le mélange de nicotinate de mono-éthanol-amine (75 mg) et d'héparinate de sodium (50 mg) avec succès, mais notent que l'association est nécessaire.

I. et D. PAVEL, CEAUSI et MIHALACHE administrent chez les artéritiques de l'héparine et notent une légère amélioration du syndrome humoral athéro-génétique.

Pour E. HOUSSET, le traitement anti-coagulant par l'héparine n'aboutit qu'à un minimum de résultats.

De même, A. GONIN et M. PELLET discutent le traitement anti-coagulant au long cours pour les oblitérations coronariennes, tout en reconnaissant son effet remarquable lors des crises aiguës.

P. BREGANI, A. SELVINI, V. PARESI ont suivi 127 malades. 90 malades recevaient un traitement anti-coagulant dont 34 de l'héparine, 16 des coumaroliques et 40 de l'héparine puis des coumaroliques. Ils ont constaté chez les sujets traités par les anti-coagulants, 48 % de guérison apparemment complète, 32 % de persistance des troubles cardio-circulatoires divers. Alors que les malades n'ayant pas reçu

d'anti-coagulants n'ont qu'un pourcentage de 38 à 44 % de bons résultats.

Pour le traitement au long cours, les cas trop peu nombreux ne permettent pas des conclusions définitives.

Plus récemment, AUDIER, CARCASSONE, RUF et GALINIER ont traité les artérites des membres inférieurs par l'héparine qui améliore les artérites chroniques et diminue la fréquence et la gravité des poussées évolutives.

Quant à J. MAGNE, son étude repose sur 80 observations d'artérite, dont 48 avaient une atteinte bilatérale. L'auteur emploie l'héparine dans les premiers jours, associée à la corticothérapie et aux vasodilatateurs. Ce traitement amène en quelques jours une diminution importante des troubles fonctionnels.

Pour le traitement de l'angine de poitrine, A. TAMCHES utilise l'héparine : 50 mg tous les deux jours pendant deux mois, ou davantage. Il note la disparition des altérations de l'onde T et du segment ST sur l'électrocardiogramme.

Son étude porte également sur des sujets artéritiques et il constate que les oscillations disparues s'amorcent avec la réapparition de la chaleur locale.

De plus en plus, l'héparine entre en ligne de compte dans la médication de l'angor et de l'athérosclérose. À côté du régime et des hypocholestérolémiants, la plupart des auteurs, P. GUILLEMAN en particulier dans un récent article, préconisent l'héparine, se basant sur son effet sur les lipoprotéines sériques.

ÉTUDE CLINIQUE DE L'HÉPARINATE DE DIÉTHYL-AMINO-ÉTHYL-THÉOPHYLLINE DANS L'ATHÉROSCLÉROSE

- OBS. N° 1 : *Mar...*, soixante-deux ans

Hypertension artérielle.
Insuffisance cardiaque.

Traitement :

H.D.A.E.T.

Résultat :

— Amélioration considérable.
— Reprise du travail.

- OBS. N° 2 : *Bex...*, soixante-huit ans

Hypertension artérielle à 21 1/2 - 11 1/2.
Sclérose aortique. Dyspnée d'effort (1^{er} étage).

Traitement :

H.D.A.E.T.

Résultat :

— Après trois mois, nette amélioration de la dyspnée.

- OBS. N° 3 : *Eli...*, soixante-seize ans

Séquelles d'infarctus du myocarde. Douleur angoreuse, dyspnée.
Sclérose cardio-aortique.

Traitement :

H.D.A.E.T.

Résultat :

— Après deux mois, amélioration fonctionnelle.
— Après six mois, va bien.

- OBS. N° 4 : *Geis...*, quatre-vingts ans

Hypertension artérielle : 27-13, résistante.
Algies thoraciques disparaissant à la trinitrine.

Résultat :

- Après trois mois, grosse amélioration fonctionnelle. T.A. : 24-11 1/2.
- Après six mois, disparition des douleurs thoraciques. T.A. : 21-11 1/2.

• OBS. N° 5 : *Ros..., soixante-trois ans*

Angor d'effort calmé par la trinitrine. Insuffisance aortique.
T.A. : 23-6.

Résultat :

- Après cinq mois, disparition des crises.
- Réapparition trois semaines après arrêt du traitement, disparition quinze jours après reprise du traitement.

• OBS. N° 6 : *Vog..., soixante-quatorze ans*

Onde T négative en VL.

Résultat :

- Après un mois, légère amélioration.

• OBS. N° 7 : *Ger..., soixante-trois ans*

Angor pur, intense. Calmé par la trinitrine.
E.C.G. : normal.

Résultat :

- Aucune amélioration.

• OBS. N° 8 : *Ger..., soixante ans*

Angor d'effort.
E.C.G. : ischémie.

Résultat :

- Après un mois, diminution des crises en nombre, intensité et durée.

• OBS. N° 9 : *Mar..., quatre-vingts ans*

Artérite des membres inférieurs et rétinienne.

Résultat :

- Grosse amélioration.

Remarque : l'injection intra-veineuse mal supportée en période post-prandiale est supportée à jeun.

• OBS. N° 10 : *Pel..., soixante-cinq ans*

Angor d'effort pur.
E.C.G. : normal.

Résultat :

- Discrète amélioration après quinze jours. Malade non revue.

• OBS. N° 11 : *Por...*, soixante-huit ans

Hypertension artérielle : 25-13,5.

Angor d'effort typique.

Résultat :

— Après trois mois, disparition complète des crises d'angor. T.A. : 21-11,5.

• OBS. N° 12 : *Bin...*, soixante-treize ans

Angor d'effort. Dyspnée d'effort (un étage).

E.C.G. : normal.

E.C.G. d'effort : ischémie.

Résultat :

— Après trois semaines : diminution des crises en intensité et en durée.

— Après trois mois : diminution des crises en fréquence et de la dyspnée.

— Après six mois : très bon état fonctionnel avec persistance de l'amélioration après un an.

• OBS. N° 13 : *Gou...*, soixante-huit ans

Artérite rétinienne.

Angor atypique. T.A. : 17-10.

E.C.G. : normal.

Résultat :

— Pas d'amélioration des signes oculaires.

— Diminution des douleurs thoraciques.

• OBS. N° 14 : *Eig...*, soixante-dix-huit ans

Angor typique. T.A. : 19-10.

E.C.G. : bloc de branche gauche.

Résultat :

— Après quatre mois, amélioration importante, disparition de la dyspnée. T.A. : 17-8,5.

• OBS. N° 15 : *Chat...*, soixante-huit ans

Angor d'effort.

E.C.G. : T négatif en VL.

Résultat :

— Aucune amélioration.

• OBS. N° 16 : *Lev...*, quarante-six ans

Douleurs précordiales d'effort.

E.C.G. : séquelle d'infarctus antéro-latéral.

Radiographie : ébauche d'ectasie du bord gauche.

Résultat :

- Après trois mois, nette amélioration.
- Après six mois, disparition totale des douleurs.

• OBS. N° 17 : *Per..., cinquante-cinq ans*

Hypertension artérielle : 20,5-11,5.
E.C.G. : surcharge gauche.
Dyspnée (deux étages).

Résultat :

- Après trois mois, amélioration fonctionnelle. T.A. : 18-11.

• OBS. N° 18 : *Bou..., soixante-dix-huit ans*

Hypertension artérielle : 28-18. Dyspnée (un étage).
Rétinite hypertensive.

Résultat :

- Après quatre mois, grosse amélioration fonctionnelle.
- Amélioration du fond d'œil.

• OBS. N° 19 : *Car..., soixante-cinq ans*

Athérosclérose rétinienne. T.A. : 19-10,5.

Résultat :

- Grosse amélioration fonctionnelle, disparition complète des céphalées.

• OBS. N° 20 : *Ber..., soixante-sept ans*

Angor subintrant. Artérite latente des membres inférieurs.

Résultat :

- Après trois mois, diminution du nombre des crises.
- Après neuf mois, légère recrudescence des crises, mais moins nombreuses qu'avant le traitement.
- Après un an et demi, rares crises. Va bien.

• OBS. N° 21 : *Cit..., soixante-sept ans*

Hypertension artérielle : 22-11.
Athérome aortique, dyspnée d'effort.

Résultat :

- Après trois mois, amélioration fonctionnelle nette ; pas de modification de la T.A.

• OBS. N° 22 : *Gras..., cinquante-quatre ans*

Douleurs angoreuses et séquelle d'infarctus antéro-latéral.

Résultat :

- Après deux mois, disparition des crises douloureuses.

- OBS. N° 23 : *Ber...*, cinquante-trois ans

Angor d'effort typique.

Hypertension artérielle à 20-13.

E.C.G. : normal.

Résultat :

— Après quatre mois, disparition complète des douleurs. T.A. : 16-9.

- OBS. N° 24 : *Des...*, soixante-six ans

Angor atypique. Hypertension artérielle : 23-13.

Résultat :

— Après trois mois, grosse amélioration fonctionnelle, diminution de la dyspnée.
T.A. : 21-12,5.

— Après six mois, va très bien. T.A. : 20-12.

- OBS. N° 25 : *Las...*, soixante-treize ans

Angor et séquelle d'infarctus du myocarde.

Artérite des membres inférieurs.

T.A. : 22-9.

Résultat :

— Amélioration de l'angor.

— Pas d'amélioration de la claudication intermittente.

- OBS. N° 26 : *Bri...*, soixante-six ans

Artérite rétinienne localisée.

Résultat :

— Après deux mois, aucune amélioration du fond d'œil.

- OBS. N° 27 : *Tro...*, soixante-dix ans

Hypertension artérielle : 24-11. Artérite latente des membres inférieurs.

E.C.G. : atypie ST-T.

Résultat :

— Après trois mois, amélioration de l'E.C.G. et fonctionnelle.

- OBS. N° 28 : *Tre...*, soixante-huit ans

Emphysème.

Résultat :

— Aucune amélioration.

- OBS. N° 29 : *Bier...*, soixante-treize ans

Hypertension artérielle : 20-11.

Séquelle d'infarctus du myocarde. Dyspnée d'effort.

E.C.G. : bloc de branche gauche.

Résultat :

- Après un mois, légère amélioration de la dyspnée.
- Après trois mois, très bonne amélioration.
- Après neuf mois, persistance de l'amélioration.

• OBS. N° 30 : *Mar...*, cinquante-huit ans

Asthme ancien. Crises d'oppression à type d'œdème pulmonaire déclenchées par la poussière.

Hypertension artérielle : 20-11.

E.C.G. : bloc de branche gauche incomplet.

Résultat :

- Après un mois, amélioration très nette de la dyspnée.
- Après trois mois, persistance de l'amélioration.

• OBS. N° 31 : *Mar...*, soixante et onze ans

Angor d'effort typique. Athérosclérose rétinienne.

E.C.G. : normal.

Résultat :

- Après un mois, amélioration fonctionnelle.

• OBS. N° 32 : *Cha...*, soixante ans

Artérite bilatérale des membres inférieurs.

Résultat :

- Après deux mois, grosse amélioration fonctionnelle.

• OBS. N° 33 : *Sil...*, soixante-seize ans

Artérite des membres inférieurs.

Résultat :

- Importante amélioration de la marche.

• OBS. N° 34 : *Pier...*, soixante-seize ans

Hypertension artérielle : 22-12.

Artérite rétinienne.

E.C.G. : atypies de T, absence d'onde R en V₁ et V₂.

Résultat :

- Après deux mois, amélioration de l'état général sans modification tensionnelle.

• OBS. N° 35 : *Dec...*, soixante-quatorze ans

Bronchite chronique ancienne, insuffisance respiratoire.

E.C.G. : bloc de branche gauche.

Résultat :

- Après trois mois, petite amélioration fonctionnelle.
- Après six mois, diminution appréciable de la dyspnée.

• OBS. N° 36 : *Hon..., cinquante-huit ans*

Angor d'effort.

E.C.G. : ischémie antérieure.

Résultat :

- Après un mois, peu d'amélioration.
- Après trois mois, légère amélioration.
- Après six mois, très bonne amélioration persistant après neuf mois.

• OBS. N° 37 : *Don..., soixante-quinze ans*

Angor et dyspnée d'effort (un étage).

Artérite latente des membres inférieurs.

E.C.G. : ischémie.

Résultat :

- Après un mois, diminution du nombre des crises.
- Après trois mois, grosse amélioration persistant après neuf mois.

• OBS. N° 38 : *Bon..., soixante-quinze ans*

Angor. Artérite rétinienne.

Dyspnée d'effort.

Résultat :

- Après un mois, amélioration dès les premières injections.
- Après trois mois, disparition presque complète des crises.
- Après neuf mois, persistance de l'amélioration.

• OBS. N° 39 : *Ger..., soixante-douze ans*

Séquelles de ramollissements cérébraux.

Résultat :

- Après trois mois, reprise de la récupération fonctionnelle et de la force musculaire du côté de l'hémiplégie.

• OBS. N° 40 : *Bon..., cinquante-sept ans*

Angor d'effort typique.

E.C.G. normal au repos, petits signes d'ischémie à l'effort.

Résultat :

- Après un mois, amélioration nulle.
- Après trois mois, légère amélioration.
- Après six mois, nette amélioration.

• OBS. N° 41 : *Gau..., cinquante-huit ans*

Séquelles d'infarctus antéro-latéral.

Algies angoreuses d'effort.

Résultat :

— Après trois mois, très bonne amélioration, ne prend plus de trinitrine.

— Après six mois, persistance de l'amélioration.

• OBS. N° 42 : *M..., quatre-vingts ans*

Athérosclérose diffuse.

Traitement :

H.D.A.E.T. 50 mg deux fois par semaine.

Résultat :

— Diminution des troubles subjectifs, de la dyspnée.

— Aucune amélioration des signes oscillométriques.

• OBS. N° 43 : *B..., soixante-seize ans*

Angor typique.

E.C.G. : ST-T en cupule en V6 ; aplatissement de T1 à l'effort.

Traitement :

H.D.A.E.T. 50 mg deux fois par semaine.

Résultat :

— Diminution des crises au bout de quinze jours.

— Après deux mois, disparition presque complète.

• OBS. N° 44 : *M..., soixante-quinze ans*

Angor d'effort.

E.C.G. : sensiblement normal au repos, sauf décalage inférieur de ST-T en V6.

Ischémie à l'effort.

Traitement :

H.D.A.E.T. 50 mg deux fois par semaine.

Résultat :

— Diminution de l'intensité et du nombre des crises après dix jours.

— Reprise des douleurs après arrêt du traitement.

Un essai thérapeutique avec un mélange d'héparinate et d'aminophylline ne donne pas de résultat aussi net.

• OBS. N° 45 : *E..., soixante-deux ans*

Dyspnée d'effort.

Traitement :

50 mg d'H.A.D.E.T. deux fois par semaine.

Résultat :

- Disparition complète de l'oppression thoracique à l'effort, diminution de la dyspnée.

• OBS. N° 46 : *M... Louis*

Artérite prédominante à gauche. Thrombose au niveau de la fémorale.
Dyspnée d'effort.

Traitement :

Deux injections intra-artérielles par semaine d'héparinate de procaine : 22,5 mg.
Deux injections intra-veineuses d'H.D.A.E.T.

Résultat :

- Réchauffement du membre inférieur.
- Disparition de la douleur.

• OBS. N° 47 : *D..., soixante-dix ans*

Aphasie type Broca.
Artérite discrète des membres inférieurs.

Traitement :

H.D.A.E.T. 50 mg deux fois par semaine.

Résultat :

- Régression nette de l'aphasie au bout de trois semaines.

• OBS. N° 48 : *H..., soixante et onze ans*

Séquelles d'hémiplégie droite. Persistance de dysarthrie et d'aphasie.

Résultat :

- Amélioration de l'état général après un traitement par H.D.A.E.T. 50 mg deux fois par semaine.

• OBS. N° 49 : *M..., soixante-huit ans*

Dyspnée permanente aggravée par l'effort.
Hypertension artérielle : 21-11.

Résultat :

- Amélioration appréciable de la dyspnée après trois semaines de traitement.

• OBS. N° 50 : *T..., soixante-quinze ans*

Sclérose pulmonaire chez une ancienne asthmatique.

Traitement :

- Deux injections de 50 mg d'H.D.A.E.T. deux fois par semaine.

Résultat :

- Très grosse amélioration de la dyspnée. La malade avait reçu, au cours d'un traitement antérieur, de la théophylline et de l'aminophylline seules, sans enregistrer de résultat comparable.

- OBS. N° 51 : S... Victor, *soixante-treize ans*

Angor de décubitus.

E.C.G. : ischémie-lésion sous-endocardique latérale.

Résultat :

— Amélioration.

- OBS. N° 52 : L..., *cinquante-huit ans*

Thrombose de la bifurcation aortique.

Traitement :

H.D.A.E.T. 3 ampoules en perfusion intra-veineuse.

Résultat :

— Après quatre jours, la fémorale droite bat.

- OBS. N° 53 : G..., *soixante-dix-sept ans*

Athérosclérose rétinienne.

Hypertension artérielle : 21, ancienne.

Puis récemment : absence bilatérale des pouls radiaux, huméraux et axillaires.

Résultat :

— Se sent bien, disparition des fourmillements des doigts.

- OBS. N° 54 : D..., *soixante-huit ans*

Hypertension artérielle discrète : 18-10.

Phlébites à répétition.

Résultat :

— Amélioration nette. Poussées de phlébites superficielles dès l'arrêt du traitement.

- OBS. N° 55 : B..., *soixante-neuf ans*

Infarctus du myocarde.

Artérite des membres inférieurs plus marquée à droite.

Traitement :

A eu une sympathectomie gauche.

H.D.A.E.T. en perfusion deux fois par semaine.

Résultat :

— Disparition de la claudication intermittente.

- OBS. N° 56 : C..., *soixante-dix ans*

Athérosclérose et thrombose de la veine centrale de l'œil droit.

Résultat :

— Très nette amélioration. Récupération totale du fond d'œil.

L'expérience clinique de cette étude repose sur plusieurs centaines de cas. Nous rapportons ici 56 observations. Il s'agissait dans tous les cas de sclérose vasculaire dont l'expression clinique était parfois simple (angor pur), souvent complexe (association d'hypertension artérielle et d'angor, séquelles d'infarctus du myocarde et artérite des membres inférieurs).

Nous rapportons dans le tableau ci-dessous les résultats thérapeutiques obtenus.

<i>Symptômes</i>	<i>Excellent</i>	<i>Bon</i>	<i>Médiocre ou nul</i>
Angor	8 cas	13 cas	4 cas
H.T.A.	6 cas	5 cas	3 cas
Artérite des membres inférieurs .	2 cas	7 cas	1 cas
Ramollissement cérébral	0 cas	2 cas	1 cas
Artérite rétinienne	3 cas	2 cas	2 cas
Pulmonaire chronique	0 cas	4 cas	1 cas

COMMENTAIRES

Le nombre des cas rapportés dans le tableau dépasse le nombre de malades en raison de la fréquence des associations pathologiques.

Un certain nombre de points doivent être précisés pour permettre une interprétation correcte des résultats. Nous les étudierons pour chaque symptôme retenu dans ce tableau.

1) ANGOR

Nos malades présentaient différents types d'angor :

- Angor d'effort pur, sans traduction électrocardiographique. Seuls ont été retenus pour ce travail les cas typiques (notion d'effort nette, épreuve à la trinitrine positive).
- Angor avec signes électrocardiographiques d'ischémie myocardique.
- Algies angoreuses chez des malades présentant des séquelles d'infarctus du myocarde.

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Sont considérés comme :

- a) *Excellents* : Les cas où on note une disparition complète des crises ou une diminution considérable de celles-ci lorsqu'elles étaient très fréquentes. Cette disparition des crises doit être durable (depuis trois à six mois après le début de l'amélioration).
- b) *Bons* : Les cas où on observe une diminution du nombre des crises très appréciable. Les cas où, après disparition, le malade souffre de temps à autre.
- c) *Médiocres ou nuls* : Ceux où l'amélioration a été transitoire ou absente.

REMARQUES

Le début de l'amélioration n'est jamais immédiat. Il s'observe le plus souvent au bout de trois semaines de traitement environ, et atteint son maximum après deux à trois mois.

L'arrêt du traitement s'accompagne — lorsque la thérapeutique fut abandonnée — d'une rechute qui survient également avec un certain retard : deux à quatre semaines.

Les caractères thérapeutiques sont donc très différents de ceux qui sont observés avec les vaso-dilatateurs.

Le caractère retardé des résultats élimine un effet « placebo » éventuel.

Les meilleurs résultats semblent s'observer dans les angors des athéroscléreux. Les échecs s'observent surtout chez les sujets hyperémotifs présentant des crises liées le plus souvent aux émotions et dont l'angor relève d'un mécanisme surtout vaso-moteur.

2) HYPERTENSION ARTERIELLE

Il ne s'agissait pas de nos observations de maladies hypertensives à proprement parler, mais d'élévation tensionnelle chez des malades athéroscléreux. Les résultats observés ne doivent donc être envisagés que dans ce cas particulier.

- a) *Les résultats excellents* correspondent à une baisse des chiffres tensionnels portant à la fois sur la maxima et la minima, avec amélioration des signes fonctionnels.
- b) *Les bons résultats* correspondent à l'amélioration des troubles fonctionnels, avec baisse de la maxima seule, ou avec modification insuffisante des chiffres tensionnels.

- c) *Les résultats nuls* sont ceux où l'on n'a observé aucune amélioration fonctionnelle ou tensionnelle.

REMARQUES

L'amélioration des signes fonctionnels est presque constante. Elle porte sur les céphalées, vertiges, petits troubles.

La dyspnée, fréquente chez ces athéroscléreux âgés, est souvent très améliorée.

La baisse des chiffres tensionnels est assez modique mais stable. Elle apparaît au bout d'un certain laps de temps.

3) ARTERITE DES MEMBRES INFERIEURS

Il s'agissait d'artérite chronique, le plus souvent traduite cliniquement par une claudication intermittente ; ailleurs latente, découverte à l'examen systématique chez un angoreux ou un hypertendu.

Les artérites plus jeunes que nous avons traitées par l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline ne sont pas rapportées ici car elles ont reçu en même temps un traitement intra-artériel qui rend impossible l'interprétation des résultats.

Les bons résultats sont essentiellement d'ordre fonctionnel : disparition ou amélioration de la claudication intermittente, amélioration de la marche, impression de réchauffement des membres inférieurs.

Dans quelques cas exceptionnels, on a noté la réapparition des pulsations artérielles pédieuses et tibiales postérieures et une augmentation de l'indice oscillométrique.

4) RAMOLLISSEMENT CEREBRAL

Des séquelles de ramollissement cérébral existaient chez trois de nos malades.

Le résultat fut une fois nul (aucune récupération des crises hémiplegiques anciennes). Les bons résultats correspondent à une régression exceptionnellement rapide trois semaines après l'ictus. Mais il est difficile dans ce cas de déterminer la part de la thérapeutique dans cette évolution.

Une régression appréciable dans une hémiplegie ancienne, stabilisée depuis longtemps et où l'amélioration motrice suit de deux semaines le début du traitement.

5) ARTERITE RETINIENNE

Des examens répétés du fond d'œil ont été pratiqués dans 7 cas. Les résultats excellents correspondent à une amélioration objective des signes oculaires.

Les bons résultats traduisent une amélioration objective discrète.

6) PNEUMOPATHIE CHRONIQUE

Six malades se présentaient avant tout comme des pulmonaires. Il s'agissait en fait presque toujours de dyspnée complexe, à la fois liée à l'état pulmonaire et à des troubles vasculaires.

Aucun résultat excellent n'a été observé (disparition complète de la dyspnée).

Les bons résultats sont ceux où l'amélioration fonctionnelle est cependant indiscutable.

REMARQUE

Le résultat nul a été observé chez le seul pulmonaire « pur » sans atteinte vasculaire.

CONCLUSION

L'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline a été utilisé pendant plusieurs mois dans 56 cas d'athérosclérose compliquée.

Il s'agissait d'athérosclérose objectivée par des manifestations cliniques diverses (angor, hypertension artérielle, artérite des membres inférieurs, artérite rétinienne, dyspnée).

Les résultats cliniques varient suivant l'intensité des troubles et leurs caractères propres. Les résultats les plus nets s'observent dans l'angor et les artérites des membres inférieurs.

Les améliorations observées dans les séquelles de ramollissement cérébral sont plus difficiles à interpréter. Pourtant, dans des séquelles d'hémiplégie ancienne, en apparence fixée, on peut obtenir une amélioration qui apparaît vraiment d'ordre thérapeutique.

L'effet thérapeutique ne se fait jamais sentir dès la première injection. Il est franc au bout de trois semaines. C'est parfois au bout de deux à trois mois seulement que l'amélioration est maximale.

L'arrêt du traitement entraîne après un certain temps la réapparition des troubles qui sont de nouveau sensibles à la thérapeutique.

La tolérance de l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline est excellente, aussi bien au cours des recherches effectuées pour tester son action clarifiante que pendant l'essai thérapeutique.

L'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline paraît donc une préparation douée d'une activité thérapeutique intéressante, en particulier dans l'athérosclérose et ses complications et sans doute également dans d'autres affections comme la sclérose pulmonaire ou l'infiltration des membres inférieurs d'origine veineuse.

CONCLUSIONS

Après avoir rappelé les travaux publiés sur l'action biologique de l'héparine sur les lipoprotéines, et son action thérapeutique dans l'angine de poitrine, nous avons étudié l'action de l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline sur le même sujet. Cela nous a été l'occasion de reprendre en particulier l'étude du facteur d'éclaircissement de l'action de l'héparine sur les lipoprotéines et les protides.

I. — Au point de vue biologique, on observe l'apparition du facteur d'éclaircissement dans 70 % des cas.

A la suite de traitements prolongés, nous avons observé des modifications de cette activité d'éclaircissement dont l'interprétation reste à préciser, mais qui allaient de pair avec un bon résultat clinique.

II. — Au point de vue de l'électrophorèse, plusieurs points sont à noter :

a) Il n'y a aucune action sur les glycoprotéines.

b) Une notion nouvelle apparaît pour les lipoprotéines. A savoir l'effet net (70 %) sur l'augmentation de la vitesse de migration des deux fractions β et $A + \alpha$. C'est ce dernier résultat qui nous paraît intéressant. Le produit agit également en provoquant une diminution de l'intensité de la tache colorée de cette fraction $A + \alpha$.

Cette action n'a pas été signalée avec l'héparinate de sodium.

c) Deux cas peuvent être distingués quant à l'action sur les protéines :

— Dans le premier cas, ne se produit aucune modification.

— Dans le second cas, se produit une augmentation de la vitesse de migration de la fraction β_1 à laquelle sont attachées les lipides. On voit nettement cette fraction se déplacer vers les α .

Ces deux catégories ont un égal pourcentage : 36 %. Les cas restants (28 %) concernent l'apparition ou la disparition d'une fraction β lente qui correspond au fibrinogène.

III. — Au point de vue clinique, nous avons rapporté les bons résultats obtenus par un traitement prolongé dans 56 cas d'athérosclérose compliquée d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'artérite ou d'hypertension artérielle.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
PARROT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON, NORMAN et FAWCETT-BLAKE. — Une substance anti-chylomicrons produite par l'injection d'héparine. (*Proc. Soc. Expt. - Biol. et Méd.*, 1950, 74, 768-771.)
- ANFINSEN, BOYLE et BROWN. — Rôle de l'héparine dans le métabolisme des lipoprotéines. (*Science*, 1952, 115, 583.)
- ANFINSEN (C.B.). — Lipoprotein metabolism in the etiology of atherosclerosis. (*Minnesota Med.*, 1955, 38, 731.)
- ANGERVAAL (G.), HOOD (B.), ISAKSSON (B.) et WELIN (G.). — Studies on heparin and the lipaemia clearing factor. (*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1954, 2, 3268.)
- ARONSSON (T.) et GRÖNWALL (A.). — Improved separation of serum proteins in paper electrophoresis; a new electrophoresis buffer. (*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1957, 9, 338-341.)
- AUDIER, CARCASSONE, RUF et GALINIER. — Les anti-coagulants dans le traitement des oblitérations artérielles des membres. (*Marseille Médical*, 1960, 6, 513-536.)
- AZERAD (J.), LEWIN (J.), GHATA (J.) et BERSON (A.). — Etude statistique des variations du cholestérol lié à la fraction β -lipoprotéine du sérum chez les sujets atteints d'infarctus du myocarde à cholestérolémie normale. (*Pathologie et Biologie*, 1960, 21-22, 2041-2044.)
- BAKER (S.P.). — Heparin activated clearing factor; standardized test, age-wise application and clinical observations. (*Circulation*, juin 1957, 15 (6), 889-896.)
- BARRITT (D.W.). — *Brit. Med. J.*, 1956, 640.
- BEAUMONT (V.), BEAUMONT (J.L.), LENÈGRE (J.). — Recherches sur le métabolisme des lipides dans l'athérosclérose humaine. (*Rev. Franç. Et. Clin et Biol.*, 1958, 3, 746-1045.)
- BEAUMONT (J.L.), LENÈGRE (J.). — Les troubles du métabolisme des lipides dans l'angine de poitrine. (*Arch. Mal. Cœur - Revue de l'Athérosclérose*, 1959, 1, 26.)

- BEAUMONT (J.L.). — Les lipoprotéines héparino-sensibles. (*Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.*, 1959, 4, 597.)
Les troubles du métabolisme des lipides dans l'athérosclérose coronarienne. (*Colloque International sur le Cholestérol*, 1961, 45-53.)
- BERGOGNE (C.), KAUFMANN (H.), KORACH (S.), MILHAUD (F.), SANDOR (Mme M.) et SANDOR. — Intérêt du rapport cholestérol/lipides totaux chez les sujets atteints d'affections artérielles chroniques et en particulier d'angine de poitrine. (*Académie Nat. de Méd. Science*, 11 juillet 1961 ; in : *La Sem. des Hôp.*, 1961, 62-63, 2375.)
- BINDER (M.J.), KALMANSON (G.M.), DRENICK (E.J.) et ROSOVE (L.). — Clinical evaluation of heparin in the treatment of angina pectoris. (*J.A.M.A.*, 21 mars 1953, 12, 967-970.)
- BLOCK (W.D.), EVERETT (M.A.), CURTIS (A.C.). — The effect of intravenous fat on serum lipids. (*Journal of Investigative Dermat.*, juin 1958, 30 (6), 333-339.)
- BLOCK (W.D.), EVERETT (M.A.), KINGERY (F.A.) et CURTIS (A.C.). — Effects of insaturated fat on serum lipids in idiopathic hyperlipemia. (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, juillet 1957, 95 (3), 500-502.)
- BORGSTROM (B.) et CARLSON (L.A.). — On the mechanism of the lipolytic action of the lipaemia clearing factor. (*Bioch. and Biophys. Acta*, 1957, 24, 368.)
- BRAGDON (J.H.). — Colorimetric determination of blood lipides. (*J. Biol. Chem.*, juin 1951, 2, juin 1951, 513-517.)
- BRAGDON (J.), BOYLE (E.H.) et BROWN-RAY (K.). — Role of heparin in *in vitro* production of alpha-lipoproteins in human plasma. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1952, 81, 475-477.)
- BREGANI (P.), SELVINI (A.), PAVESI (V.). — *Minerva Medica*, 1959, vol. 50, 57-58, 2343-2349.
- BRONTE-STEWART et BLACKBURN. — *Brit. Med. Bull.*, 1958, 14, 243.
- CENCIOTTI (L.), MARIOTTI (A.). — Clearing factor e metabolismo lipidico. (*Minerva Medica*, 1959, 50, 3792.)
- CONSTANTINANDES (P.), SOY et JOHNSTONE (F.R.C.). — Role of liver and kidney in development of heparin induced lipaemia clearing activity. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1959, 100, 262.)
- DAY et WILKINSON. — Clearing factor inhibitor in human atherosclerosis. (*Circulation*, 1958, 18, 76.)
- DONZELOT et KAUFMANN (H.). — Angor et héparine. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1952, 68, 560-562.)
- EIBER (H.B.), DANISHIEFSKY (I.) et CARR (J.J.). — Quantitative studies on the clearing effect of heparin. (*J.A.M.A.*, 10 juin 1961, 871-873.)

- ENGELBERGH (H.). — Human endogenous plasma lipaemia clearing activity. Observation in 482 individuals. (*J. Applied Physiol. U.S.A.*, 1958, 13, 375.)
Les taux d'héparine plasmatique et leurs rapports avec les taux sériques du cholestérol et la faible densité des lipoprotéines. (*Circulation*, 1961, 6, n° 4, 573-577.)
- ENSELME (J.). — Biochimie et activité médicamenteuse dans l'athérosclérose. Essai de classification biochimique des corps actifs sur la plaque d'athérosclérose. (*J. Méd. Lyon*, 1961, 42, n° 987, 585-627.)
- FREDRICKSON. — Quelques aspects biochimiques du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. (*J.A.M.A.*, 1957, 17, 1895-1899.)
- GÉRARD, GROS et GALINIER. — Un traitement des crises angineuses rebelles. (*La Presse Médicale*, 13 juin 1959, 67, 1200.)
- GOFMAN. — Ultra-centrifugation des lipoprotéines du sérum humain. (*J. Biol. Chem.*, 1949, 179, 973.)
- GOFMAN et coll. — Rôle des lipides et des lipoprotéines dans l'athérosclérose. (*Science*, 1950, 111, 166.)
- GOFMAN. — Influence de l'héparine sur le métabolisme des lipoprotéines. (*Circulation*, 1951, 4, 676.)
- GONIN (A.) et PELLET (M.). — *La Revue Lyonnaise de Méd.*, 30 mai 1959, 10, 695-724.
- GRAHAM et coll. — *Circulation*, 1951, 4, 465.
- GROSSMAN (M.I.). — The quantitative measurement of heparin induced lipaemia clearing activity of plasma. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1954, 43, 445.)
- GROSSMAN (M.I.), STADLER (J.), CUSHING (A.) and PALM (L.). — Relation of lipolysis to deturbification and returbification in heparin induced lipaemia clearing phenomenon. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med. U.S.A.*, 1955, 88, 132.)
- GUILLEMEN (P.). — Hypercholestérolémie. Son importance clinique. Sa thérapeutique. (*Revue du Praticien*, 1^{er} juin 1961, 11, 1671-1682.)
- HAHN. — Abolishment of alimentary lipaemia following injection of heparin. (*Science*, 1943, 98, 19-20.)
- HARTMANN et STAUB. — Manque d'un facteur clair dans l'athérosclérose coronaire. (*Méd. et Hyg.*, 7 juin 1961, 506, 471.)
- HERBST (F.S.M.), HURLEY (N.A.). — Effects of heparin on alimentary hyperlipaemia. An electrophoretic study. (*J. Clin. Invest. U.S.A.*, 1954, 2, 3870.)
- HOLLET (Ch.) and MENG (H.C.). — Purification and characterisation of a lipaemia clearing factor inhibitor from normal plasma. (*IIIrd Internat. Conf. on Bioch. Problems of Lipids*, 1956; — Académie Flamande des Sciences éd., Bruxelles, 123.)

- HOUSSET (E.). — *Les Echos de la Méd.*, 15 juin 1959, n° 12.
- HUEBER (E.F.). — Le traitement prophylactique avec des anticoagulants. (*Wien. Klin. Wschr.*, 1961, 73, n° 17, 293-296.)
- KAUFMANN (H.). — Le traitement de l'angor par l'héparine. (*Le Progrès Méd.*, 1953, 81, 56-59.)
- KAUFMANN (H.) et UHRY. — Effet anticoagulant des sympatholytiques. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9-16 janvier 1953, 1-2, 13-21.)
- KAUFMANN (H.), DELAUNEY et MENDE (DE). — Action de l'héparine *in vivo* sur la répartition électrophorétique des protides sanguins. (*La Semaine des Hôp. de Paris*, mars 1953, 1.)
- KAUFMANN (H.). — Recherches concernant l'action de l'héparine sur les lipides. (In : *Thromboses et Embolies, Conf. Intern. Bâle*, 1954.)
- Etude clinique du facteur d'éclaircissement. (*La Presse Médicale*, 16 juillet 1955, 63, 1045-1046.)
- KAUFMANN (H.), DOURDON (G.), LYON (D.), PAYOT (J.), ISORNI (Ph.). — Le facteur d'éclaircissement dans la maladie de Bouillaud. (*Arch. des Mal. du Cœur*, février 1956, 2, 47.)
- KLEIN (E.), LEVER (W.F.) and FEKETE (L.L.). — Inhibitor of lipaemia clearing activity by tissue extracts. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, 98, 658.)
- KORN (E.D.). — Clearing factor, a heparin activated lipoproteinlipase. (*J. Biol. Chem.*, 1955, 215, 1.)
- LEMARCHAND (H.), PARAMELLE (B.) et SAVIER (A.). — Le pouvoir clarifiant du plasma. Nouvelles données physiologiques. (*Path. et Biol.*, 1961, 13-14, 15-16, 1491-1495.)
- LOEPER (J.). — Traitement de l'athérosclérose. (Doin et Cie éd., 1955.)
- LOEPER (J. et J.). — *Thérap.*, mai 1960, 36, 423-426.
- MAGNE (J.). — Poussées évolutives des artérites des membres inférieurs. Discussion du traitement anti-coagulant. (*Le Concours Méd.*, 12 mars 1960, 11, 1355.)
- MARTINS DE OLIVEIRA (J.), PRACA (M.A.). — Lipides plasmatiques et athérosclérose coronarienne. (*Hospital*, 1961, 1, 71-77.)
- MENG (H.G.), HOLLET (C.) and COLE (W.F.). — Some factor affecting clearing of neutral fat emulsion by post-heparin plasma. (*Am. J. Phys.*, 1954, 179, 314.)
- MITCHELL (J.R.) et BRONTE-STEWART (B.). — Alimentary lipaemia and heparin clearing in ischaemic heart-disease. (*Lancet* (Londres), 24 janvier 1959, 1 (7065), 167-169.)
- MOSSO (H.E.). — Diagnostic et traitement de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle chez le vieillard. (*La Prensa Med. Argentina*, 1960, vol. 47, n° 35.)

- MOUQUIN. — Traitement de l'angor coronarien aigu fébrile. (*Gazette Méd. de France*, 1959, n° 9.)
- NESTEL et MASHFORD. — L'éclaircissement par l'héparine et son inhibition dans les affections ischémiques du cœur. (*Clinical Sc.*, 1960, 1, 41-48.)
- OLIVIER (M.F.) et BOYD (G.S.). — The plasma lipids in coronary artery disease. (*Brit. Heart J.*, 1953, 15, 387.)
- PADILLA (T.) et MARINI (M.A.). — Le lipidogramme électrophorétique dans l'athérosclérose. (*Semana Med.*, 2 mars 1961, 68, n° 10, 391-396.)
- PARAMELLE (B.). — Contribution à l'étude du rôle du poumon dans le métabolisme des lipides. Le facteur clarifiant. (*Thèse*, Lyon, 1960.)
- PAVEL (I. et D.), CEAUSI (G.) et MIHALACHE (N.). — Modifications biologiques survenant au cours du traitement de l'artérite. (*Path. et Biol.*, mai 1959, 9-10, 1013-1095.)
- POMERANZE (J.), BEINFELD (W.H.) et CHESSIN (M.). — Serum lipid and fat tolerance studies in normal, obese and atherosclerotic subjects. (*Circulation*, 1954, 10 (5), 742-746.)
- RAYNAUD (R.), ESHOUGUES (J.R. d') et PASQUET (P.). — Action des anticoagulants et de l'hormone lipocaïque sur l'équilibre humoral des athéroscléreux. (*Arch. des Mal. du Cœur et des Vais.*, 1954, 5, 426-432.)
- ROBINSON (D.S.). — Some observation relating to the action of the clearing factor in fat transport. (*Colloques Intern. du C.N.R.S.*, Marseille, 1960.)
- GARCIA RODRIGUEZ (V.). — *Medicamenta*, Madrid, 1958, vol. 10, 72, 133-136.
- SCANU et CAUSA. — Action de l'héparine à faible dose sur l'hyperlipémie post-prandiale chez les sujets normaux et athéroscléreux. (*Minerva Medica*, 1955, 55, 1243-1246.)
- STEMM (H.) et ANTALOCZI (S.). — Problèmes cliniques posés par l'utilisation de l'héparine et des héparinoïdes. (*Praxis*, 1959, 16, 383-389.)
- TAMCHES (A.). — Héparine ou anti-coagulants dans le traitement au long cours de l'angine de poitrine et dans la prévention des rechutes d'infarctus du myocarde. (*La Presse Médicale*, 8 avril 1961, 17, 767-768.)
- VOIT (K.) et SECKFORT (H.). — L'importance clinique des lipides du plasma. (*Med. Klin.*, 1961, 56, n° 15, 664-667.)
- WOLFF (R.) et WOLFF (J.). — Recherches récentes sur le facteur clarifiant en pathologie. (*Path. Biol.*, 1960, 8, 1473.)
- WOLFF et BRIGNON (J.J.). — Etude comparée de l'activité clarifiante de divers échantillons d'héparine et de quelques dérivés héparinoïdes administrés à des lapins par voie intra-veineuse. (*Thérapie*, 1961, 1, 78-85.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

Première partie

ETUDE BIOLOGIQUE

Action de l'héparine et de l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline
sur les protéines et les lipoprotéines du sérum sanguin
(Facteur d'éclaircissement — Electrophorèse)

HISTORIQUE. ACTION DE L'HÉPARINE SUR LES LIPOPROTÉINES	5
I. <i>Le facteur d'éclaircissement</i>	5
II. <i>L'inhibiteur du facteur d'éclaircissement</i>	10
III. <i>Modifications de l'électrophorèse des protides et des lipoprotéines sériques après injection d'héparine</i>	11
IV. <i>L'ultracentrifugation</i>	14
RECHERCHES PERSONNELLES	16
I. <i>Héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline et facteur d'éclair- cissement</i>	16
II. <i>Actions de l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline sur l'électrophorèse des différentes fractions sériques</i>	24

Deuxième partie

ETUDE CLINIQUE

L'héparine et l'héparinate de diéthyl-amino-éthyl-théophylline
dans le traitement de l'athérosclérose compliquée

HISTORIQUE	39
ETUDE CLINIQUE DE L'HÉPARINATE DE DIÉTHYL-AMINO-ÉTHYL-THÉOPHYLLINE DANS L'ATHÉROSCLÉROSE	43
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

